LA

THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES TUBERCULEUSES

AU MOYEN DES SÉRUMS SPÉCIFIQUES

APPLICATIONS DES CONQUÊTES SUR L'IMMUNITÉ A LA CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

LA THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES TUBERCULEUSES *AU MOYEN DES* SÉRUMS SPÉCIFIQUES

Rapport présenté au VIIe Congrès international contre la tuberculose (Rome, 14-20 avril 1912)

PAR MM.

J. TEISSIER
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICAL

F. ARLOING
PROFESSEUR AGRÉGÉ

A LA FACULTÉ DE MÉDICINE DE LYON

RAPPORT PUBLIÉ DANS LA *Province Médicale* DU 23 MARS 1912.

Extrait des Comptes-rendus
du Congrès International de la Tuberculose
Rome, Avril 1912

APPLICATIONS DES CONQUÊTES SUR L'IMMUNITÉ A LA CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

LA THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES TUBERCULEUSES
AU MOYEN DES SÉRUMS SPÉCIFIQUES

Rapport présenté au VIIe Congrès international contre la Tuberculose (Rome, 14-20 avril 1912)

PAR MM.

J. TEISSIER, Professeur de Clinique médicale et Fernand ARLOING, Professeur agrégé

à la Faculté de médecine de Lyon.

Il est en médecine des questions qui pendant une longue période s'imposent avec obstination à l'esprit de tous. Les difficultés qu'on rencontre à les résoudre, les espoirs qu'elles font naître, les horizons qu'elles découvrent, l'importance des étapes parcourues sont la cause de leur puissant intérêt.

La thérapeutique des maladies tuberculeuses au moyen des sérums spécifiques est précisément un de ces sujets attirants. Il semble qu'en face de ce problème les médecins aiment avec prédilection réfléchir, échanger des idées, car depuis le IIe Congrès français de médecine de Bordeaux où le professeur Maragliano a parlé pour la première fois, le 12 août 1895, de la sérothérapie antituberculeuse, il n'est pas d'assises médicales importantes qui n'aient mis à leur ordre du jour cette question passionnante.

Le VIIe Congrès international de Rome contre la tuberculose, soucieux de montrer les progrès accomplis et de les donner comme encouragement aux chercheurs, a continué cette tradition. La juste renommée attachée aux travaux initiateurs de la science italienne et de l'école de Gênes dans la voie de la thérapie antituberculeuse lui imposait d'ailleurs ce sujet.

Vos rapporteurs, qui remercient vivement le bureau du Congrès et celui de la Section, de l'honneur qui leur a été fait en leur confiant la rédaction de ces pages, n'ont pas échappé à cette obsédante pensée.

Depuis plus de seize ans, ils suivent pas à pas l'évolution du problème, s'efforcent de gagner à la méthode des adeptes, soit en faisant discuter à Lyon, en 1906 et en 1911, *l'immunisation* et la *sérothérapie antituberculeuses* devant le Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences, ou devant le XII[e] Congrès français de médecine, soit par les applications pratiques des sérums qu'ils ont faites dès la première heure, en particulier à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Lyon. Vos rapporteurs ont aussi poursuivi le même but par leurs écrits (1), leurs travaux de laboratoire, enfin par leur enseignement.

Les titres de ce rapport montrent de quelles idées générales sont nées les recherches sur la sérothérapie dirigée contre la tuberculose.

Au lendemain des conquêtes éclatantes sur le mécanisme et la production de l' immunité naturelle et artificielle faites par Pasteur et son école, par Chauveau, Toussaint, S. Arloing et leurs élèves, par Bouchard, Charrin et Roger en France, par Ehrlich, Büchner, Pfeiffer, Grüber et d'autres savants, on aboutissait, en 1890, avec Behring et Kitasato, à la démonstration des propriétés préventives et curatives du sérum des animaux contre le tétanos et la diphtérie.

Les savants cherchèrent à généraliser ces acquisitions et à les diriger contre la tuberculose, mais dans la création de l'immunité antituberculeuse, on se huerta à des difficultés considérables inhérentes à la constitution et à la biologie du virus figuré, à la nature et à la multiplicité de ses poisons, à la marche et à la structure des lésions qu'il engendre.

Aussi a-t-il fallu de longues années de travail pour asservir le bacille de la tuberculose et en faire un vaccin capable de créer une immunité active chez le bœuf, en particulier, comme l'ont montré, depuis 1905, Behring et S. Arloing, ou chez l'homme, comme l'a fait Maragliano en 1900.

Les règles de l'immunisation active par les toxines du bacille, par la tuberculine de Koch ou ses dérivés, ne se dégagèrent aussi que lentement et après des désastres retentissants.

---

(1) J. Teissier. La médication spécifique de la tuberculose. *Revue scientifique*, décembre 1909.

Nota. — Nous avons dû nous borner à n'indiquer dans nos citations bibliographiques que les publications des chercheurs de la première heureou nos travaux personnels. Il nous a été impossible de donner, dans les limites de ce rapport, la formidable littérature relative à notre sujet. Les auteurs voudront bien nous excuser.

Plus calmes et plus rapides furent les débuts de la sérothérapie antituberculeuse qui permit bientôt à son promoteur, le professeur Maragliano, de Gênes, d'enregistrer des résultats intéressants.

Mais combien depuis le mois d'août 1895, la sérothérapie ne s'est-elle pas modifiée et perfectionnée, grâce aux travaux de ceux-là même qui ouvrirent la voie à cette méthode d'immunisation passive.

Dans les pages qui suivent, nous exposerons, en une *première partie*, les origines, le développement et l'évolution de la méthode, ses bases scientifiques et expérimentales, le mécanisme de son action, les indications générales de son emploi, ses résultats.

La *seconde partie* contiendra le résumé des principaux documents cliniques que nous avons recueillis dans nos applications au lit du malade.

PREMIÈRE PARTIE

ORIGINES ET ÉVOLUTION DE LA SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE BASES DE LA MÉTHODE

En 1895, Maragliano apportait des expériences démontrant que le sérum sanguin des animaux immunisés contre la tuberculose renferme des matériaux spécifiques antituberculeux (*antitoxines tuberculaires*) capables de faire avorter une tuberculose expérimentale et d'exercer une action thérapeutique favorable chez les malades affectés de tuberculose. Ces substances spécifiques étaient puissamment antitoxiques et neutralisaient l'action de la tuberculine.

Quelques semaines après, Behring et ses élèves Knorr et Wernicke signalaient aussi une antituberculine dans le sang des cobayes tuberculisés et dans celui des individus injectés de tuberculine.

Ainsi furent établies par le maître génois les *bases de la sérothérapie dans la tuberculose.* Le pouvoir antitoxique du sérum était la richesse de ce nouveau filon thérapeutique.

Depuis lors, les recherches se multiplièrent. Toutefois, il est curieux de constater que la sérothérapie antituberculeuse fut presque exclusivement étudiée en Italie et en France. A Gênes, elle fait l'objet des travaux de Maragliano et de la phalange d'élèves que cet éminent maître a groupés autour de lui. Là ont été créés divers sérums dont nous aurons l'occasion de parler et dont le dernier, connu sous le nom de bactériolysine, est un moyen important de cure.

En matière de thérapeutique spécifique antibacillaire, les savants allemands ont surtout et presque exclusivement travaillé dans le sens de la tuberculinothérapie, probablement sous l'influence de leur illustre savant R. Koch.

Dans notre pays, les recherches de Richet et Héricourt, de Bertin et Picq, de Lépine sur l'hémothérapie dans la tuberculose, les découvertes du professeur Bouchard établissant que le sérum des animaux vaccinés est aussi actif et même plus actif que leur sang défibriné, orientèrent, semble-t-il, les efforts vers l'obtention des sérums antituberculeux.

Un des premiers, le professeur Rappin, de Nantes, préparait en 1895 et 1896, un sérum contre la tuberculose et perfectionnait, jusqu'à ces derniers jours, son intéressante tentative.

En 1898, le professeur S. Arloing abordait le même sujet et pendant dix ans, seul, ou en collaboration avec Guinard, produisait par des moyens différents des sérums variés, L'un de nous, sous sa direction, a fait des recherches en matière de sérothérapie antituberculeuse.

Puis vinrent, parmi les principaux, les sérums de Marmorek en 1903, de Rodet et Rimbaud en 1904, de Lannelongue, Achard et Gaillard en 1905, de Vallée en 1909, de Jousset en 1910. Tous comportaient des modifications particulières de la technique généralement employée pour leur préparation.

Il est bien certain que cette énumération ne saurait avoir la prétention d'être complète, même après que nous aurons cité les tentatives d'Auclair (1890), de Redon et Chenot (1895), de Maffucci et di Vestea (1896), de Daremberg (1896), de Babès et Proca (1896), de Schweinitz (1898), etc.

On pourrait encore rattacher à ce sujet l'auto-sérothérapie des épanchements tuberculeux suivant la méthode de Gilbert ou l'auto-sérothérapie de l'infection bacillaire telle que vient récemment de la préconiser Morelli, en injectant à un tuberculeux son propre sérum sanguin. Mais ceci nous entraînerait trop loin.

A une revue bibliographique, nous préférons donc donner dans ce rapport les opinions que, personnellement, nous avons recueillies en clinique ou au laboratoire, sur la sérothérapie antituberculeuse.

A) *Preparations et propriétés générales des sérums antituberculeux.*

1° Pouvoir antitoxique

Les premiers sérums qui ont été préconisés contre la tuberculose, et que nous avons utilisés, ont été le sérum de Maragliano et les divers sérums de S. Arloing. Ils étaient *préparés*

par inoculation à l'animal des produits toxiques, retirés des cultures du bacille de la tuberculose.

Les auteurs se sont d'abord efforcés d'obtenir des poisons extrêmement actifs, afin que ces antigènes suscitent des anticorps antitoxiques énergiques.

A l'extrait glicériné de cultures, à la classique tuberculine de Koch, Maragliano (1) substitua le premier, pour la préparation des animaux sérumifères, l'inoculation d'extraits bacillaires différents, au nombre de trois principaux, retirés des cultures.

Le professeur génois obtenait ainsi les protéines, les toxalbumines toxiques et la presque totalité des substances actives sécrétées par les bacilles. Les sérums préparés dans ces conditions se montrèrent très antitoxiques chez le tuberculeux et faiblement bactéricides.

S. Arloing produisit des sérums doués d'une action antitoxique au moyen d'inoculation d'extraits culturaux variés (2). Plus tard, avec son élève Guinard (3), ils préparèrent sur la chèvre et la génisse d'autres sérums antitoxiques en utilisant comme matière provocatrice des tuberculines brutes de différentes origines, des décoctés aqueux (à 85°-90°) de bacilles, des toxines précipitées du bouillon par l'alcool, des toxines bacillaires épurées par des précipitations fractionnées.

La *puissance antitoxique* de tels sérums était indiscutable, mais non égale pour tous, certains antigènes se montrant moins actifs que d'autres. On a facilement démontré cette puissance par l'expérimentation *sur le cobaye sain*, d'après la technique proposée par Maragliano, car l'appréciation de cette propriété est impossible ou très difficile à faire si l'on s'adresse au cobaye tuberculeux en raison de la sensibilité extrême que cet animal présente alors à l'action toxique de la tuberculine que le sérum est chargé de neutraliser.

Pendant la même période, d'autres savants, Muffucci et di Vestea, Babès et Proca: Schweinitz, etc., obtinrent des sérums antitoxiques, en employant des moyens de même ordre mais très variés, et comme compliqués à plaisir.

De fait, les applications cliniques de la sérothérapie dans la tuberculose révélaient clairement *chez le malade le rôle presque exclusivement antitoxique dés sérums antituberculeux*, du sérum de Maragliano en particulier.

L'observation des faits inspirait en 1897 à M. le professeur Landouzy, les lignes suivantes dans son remarquable ouvrage sur les « Sérothérapies » (note page 357).:

(1) E. Maragliano. Rapport à la 4e session du Congrès de la tuberculose, 1898.
(2) S. Arloing et L. Guinard, Congrès pout l'étude de la tuberculose, Paris, 1898.
(3) S. Arloing et L. Guinard, Congrès international de médecine, Paris, 1900.

«... J'ai cru pouvoir donner l'idée la plus exacte du progrès marqué par la sérothérapie génoise en enseignant qu'il s'agissait là bien plutôt d'une médication anti-infectieuse, qu'il s'agissait d'une médication plus antituberculineuse qu'antituberculeuse, les injections paraissant agir bien plus et bien mieux contre l'intoxication tuberculineuse continue que contre l'infection et la tuberculisation..... Le sérum de Maragliano semble agir contre la toxinémie secondaire de la tuberculose plus que sur la maladie causale: il porte son action antidotique sur un des éléments et on le moindre constitutif de l'éthisie, sur la tuberculine élaborée par les bacilles de Koch ».

Le jugement du professeur Landouzy, si juste quant à l'action thérapeutique générale de ces sérums, si sage quant à leurs effets cliniques, suggéra, en 1900, au Congrès international de médicine de Paris, à S. Arloing et à L. Guinard, qui s'appuyaient aussi sur leurs constatations expérimentales, d'appeler ces sérums antitoxiques *sérum antituberculineux au lieu de sérums antituberculeux* suivant l'usage établi jusqu'alors. Ce terme qui aurait pour conséquence pratique de préciser aux yeux du médecin les effets et les indications principales de cette sérothérapie ne semble pas avoir été généralement adopté. L'un de nous (1) s'y est rallié dans son rapport sur l'immunisation antituberculeuse présenté en 1906, à Lyon, au Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences. L'opinion médicale française lui semble favorable ; cela ressort des écrits de MM. Jousset, Rénon, Castaigne et Gouraud.

En ce qui concerne l'action antituberculineuse des sérums prénommés ou celle d'un sérum plus récemment proposé par Marmorek et remarquable à ce point de vue, la clinique et l'expérimentation sont pleinement d'accord. Sur nos malades d'hôpital, sur ceux traités au Sanatorium d'Hauteville par S. Arloing et Dumarest, nous avons eu très souvent la satisfaction de voir s'amender ou disparaître les accidents qu'on se plaît à attribuer à l'action des poisons tuberculeux chez l'homme.

D'ailleurs, si l'on collationne les nombreuses observations recueillies par différents auteurs, on constate comme nous l'avons fait nous-mêmes, que les phénomènes en question tels que sueurs, anorexie, diarrhée, vomissements, tachycardie, insomnie, etc., ont été considérablement améliorés ou ont disparu grâce au sérum.

(1) Fernand Arloing. Congrés de l'Association française pour l'avancement des sciences. Rapport à la 12 section (sciences médicales). Lyon, 1906.

Par contre, l'action bienfaisante, locale, sur les lésions pulmonaires est moins manifeste; celles-ci ne se modifient que secondairement à l'amélioration de l'état général et d'une façon très lente. Le sérum est donc bien *antituberculineux*, car il est *plus antitoxique qu'antibacillaire*.

Nous reviendrons plus loin sur les réactions humorales du sujet, consécutives à l'emploi du sérum : elles sont des plus intéressantes.

Signalons l'*influence favorable* qu'exerce la médication *sur la fièvre* du tuberculeux.

Dans les cas où la tuberculose pulmonaire est pure d'associations microbiennes secondaires, le sérum abaisse la température, la régularise progressivement. Ceci est tout à fait remarquable et d'observation clinique fréquente.

L'un de nous n'a pu verifier expérimentalement ce fait cliniquement si net, car, chez des chiens traités énergiquement avec un sérum très antitoxique, il a été impossible de modifier la courbe thermique consécutive à la tuberculisation expérimentale (1). Cet échec tient vraisemblablement à la sévérité de l'infection. C'est en effet la difficulté de la tâche et la complexité du problème à résoudre qui expliquent la diversité des résultats obtenus par les phtisiologues au moyen des sérums antitoxiques.

Dans cette question, tout est affaire d'espèce. L'antitoxine tuberculeuse doit être donnée à des malades *indemnes d'infections secondaires, au début de l'infection tuberculeuse* et non réservée au phtisique chez qui le sérum reste encore malgré tout le seul traitement rationnel, celui qu'on doit associer, cela va sans dire, à la médication symptomatique et hygiénodiédétique courante.

Outre les intoxications microbiennes surajoutées, l'expérimentation nous permet de saisir une autre cause d'insuccès, c'est que chez le tuberculeux les *poisons* responsables des désordres envisagés ne sont *pas absolument identiques à la tuberculine* extraite des cultures bacillaires. Dans l'organisme, les poisons élaborés par le bacille ne sont pas semblables à ceux qu'il sécrète dans le bouillon. Ils ont une indiscutable parenté avec la tuberculine comme le professeur Rappin l'a vu avec le lait et l'urine fournis par des tuberculeux, mais ils en diffèrent néanmoins par la marche particulière de la réaction thermique qu'ils allument chez le cobaye tuberculisé, S. Arloing et Bancel (2) l'ont établi pour le sang de sujets

(1) Fernand Arloing *Soc. Biologie*, novembre 1904.
(2) Arloing et Bancel. *Journal de physiologie et pathologie, générale.*

tuberculeux et pour les sucs d'organes bacillaires. Ils ont vu aussi que le sérum antitoxique neutralise plus difficilement ces poisons pyrétogènes qu'il ne le fait avec la tuberculine.

Le professeur E. Maragliano vient de montrer récemment (1) que le sérum était aussi sans action sur les phénomènes autotoxiques consécutifs aux dégénérescences tissulaires produites par les réactions individuelles de l'organisme sous l'influence de l'infection bacillaire.

2° Pouvoir antibacillaire ou bactériolytique

Mais la sérothérapie antituberculeuse ne devait pas se borner à rechercher une action exclusivement antitoxique. C'est la voie où directement on s'était engagé, guidé par l'exemple de la sérothérapie antidiphtérique ou antitétanique. Cette voie ne conduisait pas au succès complet.

Les bactériologistes, les cliniciens comprenaient, après les premières applications, que le *sérum devait agir non seulement sur les poisons du bacille, mais sur le bacille lui même.* Le professeur Landouzy écrivait en 1897 : « Au reste, il est probable que si on trouve demain le sérum antituberculeux, il jouira des doubles propriétés antimicrobiennes et antitoxiques ».

On remarquait une profonde différence entre la sérothérapie dans la tuberculose et la sérothérapie dans d'autres maladies infectieuses telles que la diphtérie et le tétanos.

La seconde s'adresse à des états pathologiques réductibles à l'action des poisons diffusés, sécrétés dans une lésion locale passagère.

La première est dirigée contre une maladie où les troubles dus aux poisons du microbe ne sont pas tout, mais seulement un des facteurs de la gravité. Le bacille et la lésion ont le principal rôle.

Ces réflexions et ces constatations cliniques firent éclore des tentatives, ayant pour but l'obtention d'un *sérum dirigé contre le bacille et ses toxines, contre l'ensemble du processus, un sérum à la fois antimicrobien et antitoxique.*

La connaissance plus approfondie du virus tuberculeux permit de la manier sans risquer d'infecter d'une façon mortelle le sujet producteur de sérum. A dater de cette époque un grand nombre de sérums furent préparés au moyen *d'inoculations immunisatrices* à l'animal, sous la peau ou dans les veines, *de bacilles plus au moins virulents, vivants ou morts, intacts ou modifiés,* auxquelles on unit l'*injection d'endo-ou*

---

(1) E. Maragliano. *Riforma Medica*, janvier 1911.

d'exotoxines bacillaires extraites par des techniques compliquées sur lesquelles nous ne pouvons nous étendre, tous ces détails étant donnés dans les publications partielles.

Tel est le principe de la bactériolysine de Maragliano, des sérums de Vallée, de Jousset, de Rappin, de certains sérums de S. Arloing. Ce dernier auteur avait pu dire, au Congrès de médecine de 1900, que les sérums les plus actifs succédaient aux injections de bacilles faiblement virulents chez des animaux résistants à la généralisation de la tuberculose et non aux injections des tuberculines les plus variés. On prit aussi comme antigènes les substances élaborées à un second degré par les cellules d'un organisme tuberculisé ou tuberculiné. Rodet et Rimbaud, Rappin se sont essayés dans cette direction.

L'aboutissant de ces méthodes de préparation fut la création de *sérums à la fois antitoxiques, bactéricides et bactériolytique* qui devaient permettre de s'opposer à l'ensemble de l'infection tuberculeuse à ses différentes étapes. Par eux, on pouvait agir dès l'aurore de l'infection microbienne, atteindre le microbe alors que le sujet n'est que bacillisé, avant qu'il ne soit tuberculeux (action bactéricide). Ces sérums ne nous laissaient pas désarmés devant l'empoisonnement tuberculineux à raison de leur pouvoir antitoxique. Nous ne revenons pas sur la démonstration expérimentale du pouvoir antitoxique de ces nouveaux serums.

Leur action bactéricide fut prouvée par différentes récherches. Maragliano et ses élèves virent les bacilles ne pas pousser sur du sérum spécifique gélifié; le même sérum mélangé à 30 p. 100 au bouillon empêche la culture qui se développe dans un bouillon contenant 80 p. 100 de sérum normal.

Avec le sérum génois, Karwacki, de Varsovie, réalise la *bactériolyse des bacilles* après un contact prolongé à l'étuve ; les bacilles perdent leur réaction colorante, deviennent granuleux, n'engendrent plus la tuberculose. Maragliano ne peut produire la tuberculose en inoculant dans la chambre anterieure de l'œil du lapin des bacilles virulents ayant subi l'action de la bactériolysine.

Sciallero constate les modifications de la forme et de la colorabilité des bacilles prélevés dans les ulcères tuberculeux développés sur les sujets immunisés. Goggia remarque une destruction plus facile des bacilles introduits dans les tissus des animaux producteurs de sérum bactéricide.

Figari et Marzagalli étudient l'action bactéricide et bactériolytique *in vivo*. Des bacilles plongés pendant vingt-quatre heures dans le sérum ne donnent plus de tuberculose dans le péritoine et, injectés dans les veines, restent sans effets..

En 1911, à l'Institut de Gênes, L. Sivori, R. Corradi et

D. Caffarena ont dosé, par la méthode de la déviation du complément, l'activité du sérum antitoxique et de la bactériolysine de Maragliano. Ils ont trouvé dans le sérum antitoxique 50.000 unités antitoxiques par centimètre cube vis-à-vis de la pulpe bacillaire utilisée comme antigène dans la réaction de fixation, 1.000 UA vis-à-vis de la tuberculine et 333 UA vis-à-vis d'une culture homogène bacillaire. La bactériolysine possède, pour ces mêmes antigènes, 33.333 unités bactériolytiques, 10 UB et 33 UB. Il est à désirer que les auteurs recherchent ces deux ordres d'anticorps dans le même sérum.

Vallée, Jousset on mis en évidence le pouvoir bactériolytique et bactéricide de leurs sérums. Rappin observe que le sérum qu'il retire du cheval préparé par injections intraveineuses de bacilles virulents, dégraissés puis soumis pendant vingt-quatre heures à l'action du fluorure de sodium à 2 p. 100, est très actif vis-à-vis du microbe. Il détruit en grande partie la virulence des bacilles après un contact de vingt-quatre heures à l'étuve; le résultat est plus marqué après quarante-huit heures; après plusieurs jours, la virulence disparaît des corps bacillaires dont la forme et les réactions sont modifiées. Nous avons constaté personnellement les effets bactériolytiques et bactéricides du sérum de Rappin dans diverses séries d'expériences.

Ce pouvoir antimicrobien est assez difficile à réaliser chez l'animal, on ne peut guère le constater nettement en clinique, et les modifications de forme et de colorabilité des bacilles de l'expectoration, notées pendant les cures sériques, sont le résultat d'actions probablement plus complexes.

3° Pouvoir anti-infectieux préventif et curatif

Le pouvoir antituberculeux préventif ou curatif des sérums est très discuté et d'ailleurs très variable suivant le mode de préparation. L'un de nous s'est occupé longuement de cette question, de même que de la démonstration du pouvoir bactéricide. Les résultats ont été assez peu conformes à ceux qu'on semblait en droit d'attendre (1).

Ainsi le sérum examiné n'a pas atténué la virulence des bacilles provenant de cultures solides qui avaient subi son contact avant d'être inoculés au cobaye et au lapin. Au contraire, la virulence a même semblé accrue. Ce fait paradoxal vient d'être constaté à nouveau, cette année, par MM. Calmette et Guérin, avec le sérum de leurs sujets hyperimmunisés.

---

(1) Fernand Arloing. Société de biologie, juillet 1899 ; *ibidem*, juillet 1901; *ibid.* novembre 1901 ; *ibid.*, 7 décembre 1901.

Il en a été de même lorsque le sérum a été injecté dans la cavité pleurale ou péritonéale du lapin en même temps que des cultures tuberculeuses liquides homogènes.

Le traitement sérique des animaux (cobayes, lapins) n'a pas enrayé chez eux l'extension du processus tuberculeux, mais a augmenté la survie des animaux traités sur les témoins. A l'autopsie, les sujets qui avaient reçu du sérum présentaient des lésions plus marquées, la tuberculisation ayant progressé, en raison directe de la survie.

Ce sont là des résultats négatifs qui n'enfirment en rien l'importance théorique et pratique des résultats positifs exposés précédemment. Comme nous l'écrivions, le sérum est donc en général plus antitoxique qu'antibacillaire; il est plus antituberculineux qu'antituberculeux. Il faut, pour qu'il exerce son pouvoir antimicrobien, une préparation spéciale qui n'avait pas été celle suivie dans la production de notre sérum. D'ailleurs, les autres expérimentateurs sont arrivés à des conclusions aussi dissemblables.

Un des motifs de ces discordances réside dans les conditions où s'exerce le contrôle expérimental.

L'espèce animale choisie pour la démonstration joue un rôle important. Ainsi l'on voit échouer presque tous les traitements préventifs ou curatifs par le sérum sur le cobaye.

Or comme y insiste à juste titre Maragliano, il est impossible de comparer les réactions organiques du cobaye vis-à-vis de la tuberculose à celles de l'homme. S'obstiner à vouloir apprécier sur le cobaye les effets d'une médication spécifique destinée à la clinique humaine est partir d'une idée erronée qui retarde les conquêtes et la marche du progrès en matière de thérapie antituberculeuse.

En effet, la mise en évidence du pouvoir antituberculeux préventifs ou curatifs d'un sérum specifique a été très exceptionellement réalisée sur le cochon d'Inde ou le lapin. Nous-même n'y avons pu réussir.

MM. Lannelongue et Achard ont simplement ralenti par leur sérum la marche de l'infection, etc. Maragliano ou ses élèves ont presque toujours, sinon toujours, échoué.

Par contre, on a pu révéler l'action antituberculeuse sur des organismes qui se laissent moins facilement envahir par la bacillose et, par cela même, se rapprochent de l'homme. Maragliano a protégé ou guéri, par la sérothérapie, l'âne ou le singe; de même Vallée a protégé le veau, grâce aux injections de son sérum, etc.

Un autre facteur de la discordance des résultats expérimentaux que nous envisageons actuellement résulte de la *différence* fondamentale existant *entre les infections d'épreuve*

artificielle et l'infection turberculeuse naturelle. La dose, la quantité, la virulence des bacilles injectés pour éprouver le sujet ne sont comparables que de très loin avec les conditions qui se trouvent réalisées dans la bacillisation spontanée de l'homme.

Nous avons exposé plus haut les principaux artifices immunisateurs qu'on a employés pour rendre plus actifs les premiers sérums contre la tuberculose.

Les nouveaux *sérums* sont en quelque sorte *polyvalents* contre le différents éléments de l'infection bacillaire, à raison des anticorps variés qu'ils contiennent.

En effet, dans ces sérums, on peut *doser*, à côté du *pouvoir bactéricide et bactériolytique*, le *pouvoir antitoxique*. La bactériolysine de Maragliano contient 1.000 unités antitoxiques par centimètre cube, l'unité antitoxique étant la quantité d'antitoxine nécessaire pour neutraliser la dose de tuberculine capable de tuer un gramme de cobaye sain.

Deux gouttes de sérum de Rappin annulent chez le cobaye tuberculeux l'effet toxique d'un quart de centimètre cube de tuberculine diluée.

Des observations de S. Arloing et A. Descos (1) ont révélé que quelques facteurs de la toxicité tuberculineuse peuvent échapper à cette action antitoxique du sérum. Il semblerait que l'on doive sauver à coup sûr de la mort des cobayes sains auxquels on inocule une dose minima mortelle de tuberculine neutralisée par le sérum. Or ces auteurs ont vu, dans certains cas, les animaux succomber, à longue échéance, avec des signes d'intoxication chronique, probablement par persistance d'un effet toxique latent attribuable aux toxines de la tuberculine, c'est-à-dire à des produits toxiques analogues à ceux qu'Ehrlich, Madsen, et Dreyer, Renhs, ont montrés dans la toxine diphtérique, à côté du noyau toxinique proprement dit.

B) *Autres propriété des sérums antituberculeux.*
Pouvoirs agglutinant, chimiotactique.
Action sur les globules blancs.

Outre ces propriétés fondamentales antitoxiques et bactériolytiques, les sérums thérapeutiques antituberculeux possèdent des *propriétés importantes qui influent* d'une manière profonde et favorable *sur les réactions humorales et cellulaires de l'economie.*

L'un de nous a spécialement étudié cette face de la question et mis en lumière :

1° le *pouvoir agglutinant de ces sérums thérapeutiques ;*
2° leur *pouvoir chimiotactique positif ;*
3° leur *action sur la formule leucocytaire* du sujet traité.

(1) S. Arloing et A. Descos. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1903.

1° Grâce à la séro-agglutination bacillaire découverte par S. Arloing en 1898, nous avons pu démontrer que les sérums spécifiques contiennent une grande quantité d'agglutinines. Leur *pouvoir agglutinant* varie de 1/10e jusqu'à 1/2000e et plus, en présentant tous les intermédiaires suivant les cas. Ainsi, nous avons compté fréquemment dans les sérums d'Arloing 4.000 á 8.000 unités agglutinantes par centimètre cube: Maragliano trouve 6.000 unités dans 1 cc. de bactériolysine.

Au cours de l'immunisation, ces agglutinines se développent chez l'animal d'un pas égal avec les antitoxines. En général, plus un sérum est antitoxique, plus il est agglutinant, cette dernière propriété étant éveillée surtout par les injection sous cutanées de bacilles moyennement actifs.

Ces agglutinines provoquent cliniquement une élévation du pouvoir agglutinant du sang des malades soumis à la sérothérapie. Nous reviendrons sur ce point un peu plus loin.

Sous l'influence de la sérothérapie spécifique, nous avons pu enregistrer, *chez les sujets traités*, des *modifications du pouvoir agglutinant du sang* vis-à-vis des cultures homogènes de bacilles tuberculeux de S. Arloing.

Ces modifications sont assez variables dans leur apparition, en tous cas elles ne se produisent qu'avec une certaine lenteur. Leur intensité ou leur absence son le fait de la capacité de réaction du sujet au traitement sérique et traduisent, pour une part, les effets utiles de celui ci. Le développement du pouvoir agglutinant ne se produit cas toujours, car il n'est pas indissolublement lié à l'emploi du sérum.

Lorsqu'il apparait ou progresse sous l'influence de cette médication, il est juste de penser qu'il traduit une influence immunisatrice importante. Nous avons vu le pouvoir agglutinant du sérum, incomplet à 1/10e, s'élever à 1/15e, après 15 injections (20 cc.) de sérum de Marmorek. Quatorze injection de bactériolysine de Maragliano (21 cc.) ont amené l'agglutination bacillaire de 1/5e à 1/15e, etc. Ce sont là des cas favorables.

2° Diverses particularités de l'étude des sérums antituberculeux (phénomènes de bactériolyse, modifications des accidents locaux au point d'introduction des bacilles, etc.) nous ont incités à voir si ces sérums possédaient le *pouvoir de provoquer l'activité des agents défensifs de l'organisme, en l'espèce les leucocytes.*

Nous avons recherché si le sérum antituberculeux fourni par une chèvre immunisée avec des bacilles, donnés sous la peau, jouissait de l'aptitude à surêxciter les mouvements amiboïdes des globules blancs et à exalter chez eux l'action phagocytaire.

A cet effet, nous avons placé aseptiquement, pendant vingt-quatre heures, dans la cavité péritonéale du lapin, des sacs en baudruche remplis de *divers sérums* pur *comparer, leurs pouvoirs chimiotaxiques*.

Le sérum de chèvre normale a appelé, par millimètre cube, une moyenne de 55 leucocytes; le sérum antituberculeux, inefficace à protéger contre l'inoculation du bacille de Koch, attirait pourtant en moyenne 530 leucocytes (dans un cas jusqu'à 680 globules blancs). Ce sérum est donc doué d'une *chimiotaxie positive* douze fois plus forte que celle du sérum normal (1).

Pour élargir ces observations, nous avons comparé le sérum d'une vache saine, celui d'une vache très tuberculeuse, et enfin celui d'une vache préparée par des inoculations sous-cutanées de bacilles. Le sérum de la vache atteinte d'une tuberculose spontanée très avancée a attiré vingt-cinq fois plus de leucocytes (en moyenne 446 par millimètre cube) que le sérum de la vache saine (18 leucocytes) et le sérum antituberculeux cinq fois plus que celui de la vache très tuberculeuse (2.332 globules blancs par millimètre cube).

Le sérum d'une chèvre ayant reçu de nombreuses injections de suc filtré de lesions tuberculeuses naturelles du bœuf avait également un pouvoir chimiotaxique positif plus élevé que celui du sérum d'une chèvre non préparée.

Dans diverses expériences, nous avons noté un *rapport direct entre l'intensité du pouvoir chimiotaxique et celle du pouvoir antitoxique* des sérums. Il existe aussi une *relation entre le pouvoir chimiotaxique et le pouvoir agglutinant* d'un sérum antituberculeux. Ces deux pouvoirs s'élèvent simultanément (2).

La proportion des *diverses variétés de leucocytes* attirés dans les sacs de baudruche est influencée pour une large mesure par le pouvoir agglutinant du sérum. Le sérum le plus agglutinant, qui est en général le plus chimiotactique, appelle aussi le plus grand nombre de polynucléaires. Par exemple, un sérum dont le pouvoir agglutinant égale 1/20e est capable d'attirer 30 leucocytes par millimètre cube, dont 60 p. 100 de polynucléaires; un sérum agglutinant à 1/80e appelle 579 leucocytes dont 93 polynucléaires p. 100.

Il est très ardu de vérifier sur le terrain de la clinique cette action chimiotactique du sérum antituberculineux. Ce que l'on a appris du *pouvoir opsonique* du sérum postérieuremente à nos recherches permettrait certainement la constatation d'op-

(1) Fernand Arloing et de Gebhardt. *Soc. biologie,* juin 1901.
(2) Fernand Arloing. *Soc. biologie,* mai 1902 et décembre 1902.

sonines spécifiques excitant la phagocytose du bacille par les leucocytes mobilisés.

Le pouvoir leucotropique est sortout marqué dans les sérums préparés au moyen d'injections de bacilles à l'animal; il est beaucoup plus faible si l'on a injecté à l'animal des poisons tuberculineux. Pourtant, chez l'homme, nous avons observé, comme Etienne, de Nancy, au cours de la tuberculinothérapie, une modification de la leucocytose totale, et de la formule blanche d'Arneth.

De leur côté, Marzagalli et Figari avaient constaté que l'injection d'une dose mortelle de tubercoline neutralisée par le sérum produit un leucocytose durable et une intense phagocytose. Mais le déterminisme de ces faits n'est plus identiquement le même.

3° L'observation du malade nous a montré des changements importants de la *leucocytose totale* (nous venons de signaler plus haut la leucocytose post-toxinothérapique) et surtout *des modifications de la formule leucocytaire neutrophile sanguine* à la suite de l'intervention sérothérapique spécifique (1).

Ces observations son faites régulièrement che tous nos tuberculeux soumis au sérum avec la collaboration dévouée de nos élèves M. Genty et E. Brissaud.

Sans entrer dans le détail, nous rappellerons qu' Arneth distingue dans le groupe compact des globules blancs à granulations neutrophiles cinq classes de leucocytes suivant qu'ils possèdent un, deux, trois, quatre ou cinq noyaux.

Normalement, cette figure leucocytaire sanguine donne les chiffres moyens de : premier groupe, 5 p. 100; II, 35 p. 100; III, 41 p. 100; IV, 17 p. 100; V, 2 p. 100. Or, ces chiffres se modifient profondément aux diverses phases de l' infection tuberculeuse. Dans les formes graves, le groupes de gauche de la formule à I et II noyaux prédominent au détriment des groupes à III, IV et V noyaux. Ainsi, nous avons trouvé tout à fait au début d'une tuberculose, la figure I, 9 p. 100; II, 31 p. 100; III, 43 p. 100; IV, 15 p. 100; V, 2 p. 100. Si l'infection s'accuse davantage, on note, par exemple, I, 27,37 p. 100; II, 40 p. 100; III, 25,2 p. 100; IV, 6,8 p. 100; V, 0,5 p. 100; et chez le phtisique : I, 32 p. 100; II, 42 p. 100; III, 23 p. 100; IV, 3 p. 100; V, 0 p. 100.

La *figure du sang* donne des renseignements intéressants au point de vue *diagnostique* et *pronostique*. Il nous a semblé qu'elle pouvait fournir un moyen d'apprécier et de vérifier, chez le tuberculeux, l'*effet des médications spécifiques*.

(1) Fernand Arloing et Maurice Genty. Volume jubiliare de M. le professeur Teissier, 1909 et *Journal de physiologie et de pathologie générale*, mars 1910.

Laissant de côté ce qui a trait à la tuberculinothérapie, nous citerons quelques exemples recueillis au cours de la sérothérapie antituberculeuse.

Ainsi, sur 8 cas traités par le *sérum de Marmorek*, quatre ont présenté des modifications favorables de la figure sanguine après des injections sous-cutanées ou rectales de sérum.

Les neutrophiles du type I ont fait place en partie aux types II et III voire même au type IV.

Chez un sujet atteint d'induration du sommet gauche avec marche extensive des lésions et température (cas B.) nous avons relevé :

Avant le sérum : I, 18 p. 100 ; II, 43 p. 100 ; III, 36 p. 100; IV, 2 p. 100 ; V, 1 p. 100 ;

Après 18 injections : I, 8 p. 100 ; II, 36, p. 100 ; III, 39, p. 100 ; IV, 16 p. 100 ; V, 1 p. 100.

Dans une forme fibrocaséeuse non progressive (cas C.) nous avons eu :

Avant le sérum : I, 51 p. 100 ; II, 29 p. 100 ; III, 20 p. 100 ; IV, 0 p. 100 ; V, 0 p. 100 ;

Après 15 injections I, 26 p. 100 ; II, 25 p. 100 ; III, 35 p. 100 ; IV, 13 p. 100 ; V, 1 p. 100.

La *bactériolysine* de Maragliano nous a également donné des remaniements leucocytaires très profonds.

Ainsi, dans une tubercolose pulmonaire au début, à forme progressive :

Avant la bactèriolysine : I, 24 p. 100 ; II, 39 p. 100 ; III, 29 p. 100, IV, 7 p. 100 ; V, 3 p. 100 ;

Après 14 injection : I, 4 p. 100 ; II, 35 p. 100 ; III, 50 p. 100 ; IV, 10 p. 100 ; V, 1 p. 100.

Et dans une forme en évolution du second degré :

Avant la bactériolysine : I, 31 p. 100 ; II, 53 p. 100 ; III, 16 p. 100 ; IV, 7 p. 100 ; V, 1 p. 100 ;

Après 18 injections : I, 10 p. 100 ; II, 34 p. 100 ; III, 48 p. 100 ; IV, 0 p. 100 ; V, 0 p. 100.

Si, d'une façon générale, l'amélioration de figure sanguine se produit, il semble, par contre, qu'elle ne puisse se maintenir par les propres forces du malade après la suppression de la sérothérapie. La formule revient bientôt à ce qu'elle était avant le traitement.

Ainsi le malade C... retombe quatre mois après la fin de la cure par le sérum de Marmorek à I, 32 p. 100 ; II, 42 p. 100; III, 23 p. 100 ; IV, 3 p. 100 ; V, 0 p. 100. Dans ua cas non encore cité de tuberculose cavitaire apyrétique, on compte, six mois après la même sérothérapie : I, 28 p. 100 ; II, 44 p. 100 ; III, 23 p. 100 ; IV, 5 p. 100 ; V, 0 p. 100, contre I, 12 p.

100; II, 32 p. 100; III, 43 p. 100; IV, 11 p. 100; V, 2 p. 100 constatés après trente-cinq jours de sérum de Marmorek.

Ces changements qui ne survivent malheureusement guère à l'action du sérum sont une preuve qu'ils résultent de son influence directe. Dans certains cas, leur signification est telle que, si la médication échoue, le *statu quo* de la figure sanguine révèle la faillite de la tentative.

Ainsi, dans 3 cas graves de tuberculose cavitaire avec mort par hecticité, qui n'ont pas été modifiés par le sérum, la figure a continué son déplacement vers la gauche de la formule, comme le montre la numération suivante :

Avant le sérum : I, 14 p. 100 ; II, 47 p. 100 ; III, 35 p. 100; IV, 4 p. 100 ; V, 0 p. 100 ;

Après 20 injections : I, 46 p. 100 ; II, 41 p. 100 ; III, 12 p. 100 ; IV, 1 p. 100 ; V, 0 p. 100.

L'intérêt de toutes les modifications leucocytaires ou humorales citées plus haut provoquées artificiellement est grand aujourd'hui qu'on connaît l'importance de l'agglutination au point de vue des changements qu'elle imprime aux bacilles qu'elle prépare à la phagocytose par les leucocytes mobilisés et spécifiquement préparés à cet acte.

Les réactions humorales témoignent aussi, comme on a appris à le connaître, de l'état d'immunité acquise du sujet et de la vigueur de sa défens contre l'infection.

Dans nos mémoires, nous avons indiqué *un certain parallélisme entre les deux phénomènes : intensité du pouvoir agglutinant et figure neutrophile du sang favorable.* Citons, d'après nos statistiques, que l'absence de pouvoir agglutinant coïcide avec les plus mauvaises formules neutrophiles (chiffre moyen : I, 37,87 p. 100; II, 35 p. 100 ; III, 19 p. 100 ; IV, 5 p. 100; V, 0,87 p. 100).

Un taux d'agglutination positif à 1/5e s'accompagne des chiffres : I, 22,75 p. 100 ; II, 35,25 p. 100 ; III, 31,5 p. 100; IV, 7 p. 100 ; V, 1,5 p. 100.

Une forte agglutination positive à 1/15e (séro-pronostic favorable) comporte l'élévation des types à plusieurs noyaux : (I, 10 p. 100 ; II, 33 p. 100 ; III, 47 p. 100 ; IV, 8 p. 100 ; V, 2 p. 100). Les taux d'agglutination intermédiaires marchent avec des formules également intermédiaires entre ces extrêmes.

Mais, à un point de vue plus général, la comparaison de la propriété humorale agglutinante et des modifications leucocytaires dans le sang d'un même individu est d'un pui sant intérêt.

Nous serions heure si l'on voulait bien admettre que nous avons, en apportant une preuve matérielle, attiré ici l'attention sur un fait encore bien imprécis. On admet en effet volontiers

que les neutrophiles à III, IV et V noyaux sont les formes les plus différenciés des leucocytes et plus adultes que les formes à I et II noxaux dont elles dérivent. A ces formes adultes serait dévolue la production de ces substances, ou seraient attachées ces propriétés, qu'on appelle substances ou propriétés agglutinantes, opsoniques, antitoxiques, etc. Nos résultats comparatifs nous semblent en fournir la démonstrations.

On doit aussi remarquer la costance quasi-absolue du taux des cellules du type II. Seraient-elles indifférentes à ces actions ? Se passeraient-elles en dehors de leur activité propre ? Ce point serait à discuter.

C) *Indications générales de la sêrothèrapie antituberculeuse.*

Cette longue discussion critique expérimentale nous apprend en résumé, que *la plupart des sérums préparés contre la tuberculose ont une action commune capitale, pouvoir antitoxique.* La clinique devra s'inspirer de cette notion cardinale.

Ces sérums antitoxiques, antituberculineaux, possèdent d'autres propriétés antimicrobiennes celles-là *(pouvoir bactéricide, agglutinant, bactériolytique).* Ils préparent enfin d'une façon favorables par leurs opsonines et leurs substances chimiotactiques la phagocytose en modifiant la leucocytose et la figure neutrophile du sang. De nouvelles recherches apprendront à discerner sans doute, d'autres propriétés importantes, si bien que la sérothérapie met à disposition du phtisiologue un médicament spécifique très complexe.

Malgré les perfectionnements, apportés à la préparation des sérum antituberculeux et leurs si remarquables propriétés, il faut bien avouer que parmi les médecins règnent les opinions plus contradictoires sur leur efficacité thérapeutique. Cette divergence de vue tient aux difficultés spéciales du problème en face duquel on se trouve et des conditions matérielles dans lesquelles on a observé.

En effet, si la bacillo-tuberculose est *une* dans son essence, combien multiples sont ses formes cliniques et anatomiques. Son germe est toujours le même, mais combien variables ses habitats, son évolution, son degré de virulence, les réactions qu'il provoque ! Ce même bacille en apparence toujours identique a luimême est en état de faire indifféremment de la fièvre ou de l'apyrexie, de la granulie aiguë foudroyante qui tue en dix jours, une tuberculose pulmonaire curable, une phtisie lente, ou encore une forme articulaire bénigne.

Si on ajoute à cela que la tuberculose est une *affection rare-*

ment septicémique, que son bacilles si malléable *in vitro*, se retranche dans les lésions comme derrière une véritable muraille tissulaire, non sillounnée de vaisseaux, et qu'à cette barrière s'aioute encore la présence d'une couche spéciale graisseuse qui enveloppe le microbe et le protège, il est facile de comprendre pourquoi il échappe si souvent à l'actions des sérums ou agents destinés à l'*influencer directement*. Ce sont toutes ces difficultés qui ont retardé la marche en avant et la solution définitive de la question.

A cette tâche, si le sérum risque d' être insuffisant dans tous les cas, a fortiori lorsqu'on l'utilise tardivement et que des bacilles etrangers introduits en parasites dans les lésions tuberculeuses impriment à la maladie un facies particulier, la phtisie, derrière lequel la tuberculose est presque méconnaissable.

Ces infections microbiennes, ces processus tuberculeux organisés sont les pierres d' achoppement de la méthode. Il importe donc d'agir d'une façon hâtive. Maragliano pouvait répondre avec raison en 1906, à Lyon (1), devant les résultats en apparence peu encourageants obtenus par notre ami le docteur Guinard avec la bactériolysine, que cette substance n'agit que dans la tuberculose au début. Dans la tuberculose avancée, il existe une lésion pulmonaire profonde, à infections secondaires, à toxines multiples. Sur ces lésions, on ne peut pas chercher à lutter scientifiquement par une médication spécifiques, de la tuberculosé, de même que nous ne prétendons pas guérir toutes les manifestations morbides chez un paludéen par la quinine, chez un syphilitique par le mercure.

Ce ne serait pas se montrer médicine si on ne voyait dans la tuberculose qu'une infection dont il faut détruire le bacille emprisonné dans les tubercules, neutraliser les poison, et à la rigueur, favoriser la réparation des tissus lésés. *A côté de la maladie, il y a le terrain sur lequel elle évolue;* le tuberculeux qui reçoit le sérum est un des facteurs le plus importants de la cure et l'on sait combien est compliqué et difficile tout ce qui touche à l'immunisation active ou passive dans la tubercolose.

C'est pourquoi il importe d'*agir le plus rapidement possible* dès les premiers signe des l'infection bacillaire, alors que l'individu n'est que bacillisé, et non attendre que des lésions évidentes soient constatées, à plus forte raison la consomption comme cela se fait trop souvent.

---

(1) E. Maragliano. Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences, Lyon, 1906.

Maragliano, qui ne cesse de lutter pour que sa decouverte ne soit pas détournée de son orientation primitive, l'a fait du reste observer avec beaucoup de logique : « On ne saurait demander à une médication spécifique autre chose que de combattre le seul élément spécifique contre lequel elle est dirigée. Ne sait-on pas, d'ailleurs, que le sérum antidiphtérique échoue contre les diphtéries combinées ou aggravées par l'adjonction d'une infection streptococcique grave? Pourquoi demander plus à un sérum antituberculeux ? Si l'on veut obtenir les effets rationnels de la médication, *il faut y avoir recours alors que l'infection tuberculeuse est seule en cause,* c'est-à-dire lorsq'elle est de date récente et qu'il s'agit d'une *tuberculose fermée.* C'est la condition du succès, et cette condition est d'autant plus facilement réalisable que l'injection du sérum est habituellement sans danger ».

On a fait état de insuccès de la sérothérapie antituberculeuse pour nier qu'on fût en possession d'un *traitement spécifique de l'infection tuberculeuse.*

Des esprits très distingués, en France, parmi lesquels nous citerons nos éminents collègues et amis M. Rénon et L. M. Guinard, discutent sur la légitimité du terme. M. Rénon admet volontiers dans ses publications (1), de même que M. Guinard (2) que le traitement biologique de la tuberculose par les sérum est spécifique d'origine, non de fait.

Pour eux, la spécificité des produits bacillaires utilisés dans la préparation du sérum n'entraîne en rien la spécifié de action thérapeutique.

Ils appuient leur opinion sur une définition donnée par Littré, d'après laquelle « un médicament spécifique serait celui qui guérit constamment (et par un mécanisme inconnu, ajoute Littré) certaine maladies ».

Evidemment, le sérum n'est pas dans la tuberculose un remède héroïque guerrissant à coup sûr ; mais il nous paraît tout aussi spécifique que le mercure, la quinine ou le sérum antidiphtérique, car on ne devrait plus succomber sous les coups de la syphilis, de l'infection palustre, de la diphtérie après qu'ont été appliquées ces médications dites spécifiques. Il n' en est rien, hélas et il y a loin d'un exemple de dictionnaire à là réalité clinique.

La sérothérapie antituberculeuse n'aspire pas à l'infaillibilité ; pour l'instant, elle n'est qu'un *traitement partiel de l'infection tuberculeuse,* visant quelque-uns des symptômes de la

(1) L. Rénon. Le traitement scientifiqué et pratique de la tuberculose pulmonaire, p. 83, Masson, Paris, 1911.

(2) L. Guinard VIIe Conférence internationale contre la tuberculose, Stockholm, 1909.

bacillose sans les atteindre tous. Cette remarque de M. Rénon est très fondée, mais cela n'entache en rien la spécificité du sérum.

Au surplus, le Comité du présent Congrès à d'ailleurs nettement exprimé sa manier de voir en nous priant de rapporter sur la thérapeutique de la tuberculose au moyen des sérum spécifiques. Il montre par ces mots que non seulement il reconnaît à ces produits de l'immunisation animale, une *origine spécifique*, mais il attache à leur emploi une *action spécifiques*, c'est-à-dire conformément à l'étymologie du terme « exclusivement propre à une espèce »

Nous nous rallions à ces vues, ainsi qu'à celles identiques exprimées sur ce point par S. Arloing (1).

Non seulement en matière de thérapie antituberculeuse, *le terme de médication, de sérotherapie spécifique nous apparaît logique et légitime*, mais encore son usage ne peut qu'être salutaire pour tous, malades et médecins.

Que le praticien soit bien instruit de la spécificité d'origine et d'action du sérum. Il évitera ainsi des applications cliniques à tout le moins inutiles ; il cessera de diriger le remède contre des agents d'infection secondaire sur lesquels se brise son pouvoir ; il servira ainsi la méthode, il diminuera à le nombre de ces insuccès, trop grands hélas ! qui nuisent à la diffusion de la sérothérapie antituberculeuse et entretiennent le scepticisme !

Bien maniés, on admet généralement qu'en vertu du principe de toute sérothérapie les *sérums confèrent* au tuberculeux une *immunité passive*. Cette immunité, à l'élaboration de laquelle son économie reste éntrangère, est forcément peu intense et passagère

Par contre on la procure, sans risquer de perturber plus profondément un organisme déjà touché sérieusement ; ainsi on lui vient en aide.

Mais tout dans cette sérothérapie se borne-t-il à inoculer des produits antibacillaires préformés sans que les cellules du malade s'intéressent à l'acte thérapeutique ?

Nous ne le croyons pas. Nos observations sur les modifications du pouvoir agglutinant, sur le travail leucocytaire sanguin, laissent admettre volontiers que le tuberculeux ne se contente pas « d'embouteiller » le sérum qu'on lui injecte. Ce sérum amène simultanément un effort d'immunisation, de sorte que l'*immunité passive* transmise *se doublerait d'un processus d'immunisation active* de moindre intensité.

(1) S. Arloing. Le présent et l'avenir de la prophylaxie et la guérison de la tuberculose. *Revue scientifique*, août 1910.

Depuis plusieurs années dejà, Maragliano, s'appuyant sur des constatations expérimentales, estime que les anticorps injectés, les antitoxines, par exemple, ne se bornent pas a produire une neutralisation proportionelle des poisons circulants. Ces substances seraient encore capables, à l'encontre des idées couramment admises, de se multiplier dans l'organisme et de déterminer les réactions d'une immunisation active par création chez le sujet inoculé de substances de même nature jouissant des mêmes propriétés.

La multiplication des substances défénsives dans l'économie serait telle, par exemple, que l'injection de 24.000 unités agglutinantes contenues dans 4 cc. de bactériolosyne donnerait lieu, quarante-huit heures après, à l'apparition de 45.000 unités agglutinantes qu'on peut révéler dans le sang du malade inoculé.

De même, toujours d'après le même maître, en rapportant le nombre d'unités antitoxiques fournies par le sérum de l'animal ou de l'homme traité, à la masse du sang calculée d'après le poids du corps, on trouve ce nombre considérablement augmenté. Au lieu de 20.000 unités injectées, on en dose un ou même deux millions.

Il y a là tout un ensemble de faits d'une haute valeur éxpérimentale et clinique si l'on en visage l'importance des conséquences qui en decoulent.

Il convient, selon nous, de voir apporter de nouvelle demonstrations de ces faits intéréssaints avant de les admèttre definitivement. Mais nous enrégistrons volontiers les idées du prefesseur génois.

Si nous n'avons pu constater comme lui une élévation considérable et rapide du pouvoir agglutinant sanguin, nous rappellérons que nous avons vu très souvent ce pouvoir s'elever lentement et progressivement après l'action du sérum, comme si, sous l'influence des anticorps spécifiques, une immunisation active s'ajouatait à l'immunisation passive comuniquée.

De pareils faits sont évidemment plus que suffisants pour légitimer le passage de la théorie aux applications pratiques et, fort de pareilles notions, le médecin le plus scrupuleux est autorisé à recourir, ce nous semble, chez l'homme, à la sérothérapie, à condition, bien entendu, de se conformer aux règles de prudence et à la rigoureuse méthode que comportent ces procédés toujours un peu délicats.

D) *Indications cliniques spèciales des divers sérums. Modes d'emploi.*

Résumons maintenant les *règles* qui nous guident actuellement aussi bien pour le *choix des sérums* à mettre en œuvre que pour en fixer les *indications générales*.

Nos observations n'ont porté que sur des cas de tuberculoses « médicales »; la tuberculose pulmonaire en constitue la très grande majorité.

Le principe qu'on ne doit jamais perdre de vue, c'est qu'une *médication spécifique* s'adresse seulement à un *agent spécifique* et qu'elle est *impuissante dans les infections combinées*. C'est faute d'avoir suffisamment tenu compte de cette vérité que la sérothérapie, entre certaines mains, n'a pas donné les résultats qu'on était en droit d'en attendre. Donc, la première condition à réaliser pour avoir toutes chances de succès, c'est de s'addresser à des *tuberculoses fermées*. De là découle la *nécessité de l'intervention hâtive, aussi précoce que possible.*

Cette vérité simple est pourtant des plus difficilement acceptée. De nombreux médecins ne pouvant vaincre, en face de ces méthodes scientifiques, une défiance et une incrédulité qu'ils ne pratiquent point à l'égard d'autres médications n'appliquent la sérothérapie qu'en désespoir de cause, *in extremis*, ou dans les cas au-dessus des ressources médicales. Ils concluent à l'insuffisance ou à l'inutilité de la méthode, si même ils ne la taxent pas dangereuse.

Avec les sérums actuellement en usage, la *sérothérapie antitoxique* (sérums de S. Arloing, de Marmorek, ancienne antitoxine de Maragliano, sérum de Lannelongue et Achard, etc.), sera instituée contro la toxémie tuberculeuse, dans les formes aiguës septicémiques à localisations erratiques ou sans localisations, dans les tuberculoses atténuées ganglionnaires ou pulmonaires bénignes, dans les cas d'induration des sommets sans infections secondaires. La tuberculose pulmonaire à tendance ulcéreuse, et parfois même les formes fibro-caséuses, mais à réaction générale faible, sont généralement heureusement influencées, de même que la fièvre du tuberculeux.

Les tuberculoses cavitaires ou associées ne sauraient être modifiées bien favorablement par le traitement sérique spécifique. On peut néanmoins le tenter en étant prévenu de la possibilité de son échec. Le sérum constitue, en effet, la seule thérapeutique biologique possible dans ces cas graves. Son application y sera minutieusement surveillée pour éviter des réactions pénibles à des malades spécialement prédisposés.

Somme toute, l'immunisation passive est indiquée quand le malade, sous le coup des toxines bacillaires, ne peut faire face à une immunisation active par les tuberculines. En outre, la *sérothérapie* (sérums antitoxiques, bactériolysine de Maragliano, etc.) paraît avoir une *action plus rapidement effective que celle obtenue par la tuberculinothérapie.* Elle nous semble devoir être utilisée dans les cas où il y a intérêt à *agir plus vite.*

Les sérums antituberculineux remportent donc leurs plus beaux succès quand on *les oppose aux accidents toxiques bacillaires.* C'est là leur *indication capitale.* En attendre d'autres effets est presque toujours courir à un insuccès.

La *sérothérapie dans la tuberculose semble donc pour ainsi dire diamétralement opposée comme indication à la tuberculinothérapie,* la seconde n'étant applicable que si l'organisme n'est pas imprégné par ces toxines qui réclament l'institution de la première (1).

Puisque nous parlons de la tuberculinothérapie, disons qu'à notre avis la sérothérapie ne doit pas être préférée au traitement par la tuberculine lorsque celui-ci est possibile.

Ces deux thérapeutiques ont des indications suffisamment précises et suffisamment différentes pour qu'entre elles l'hésitation ne soit pas de longue durée.

Parfois on les alternera avec avantage chez un même sujet pour faire rendre à son organisme tout ce qu'il peut sous l'action de ces deux agents spécifiques, et exciter ainsi tous ses modes de réaction et de défense. Dans certains cas même, que l'expérience clinique apprend à discerner, il est possible de préparer par le sérum un malade à subir une cure de tuberculination.

De même qu'on peut tirer bénéfice de l'*association de la sérothérapie et de la toxinothérapie,* de même on peut employer chez un même sujet *alternativement ou simultanément des sérums doués de propriétés différentes* qui s'additionnent ou se complètent.

A côté des sérums antitoxiques dont on vient de lire les règles générales d'application, nous trouvons les *sérums bactériolytiques* dans lesquels une forte action antimicrobienne s'unit au pouvoir antitoxique. Actuellement, le type le plus accompli en est la *bactériolysine de Maragliano.*

Tout proche comme action de la bactériolysine, nous citerons le nouveau *sérum de Rappin.* Nous n'avons pu acquérir suffisamment d'expérience avec le sérum de Vallée.

Nos préférences vont très nettement aux sérums bactériolytiques, car ils donnent très souvent des résultats extrêmement brillants, voire même tout à fait surprenants. La bactériolysine est coutumière de ces heureuses et profondes modifications.

Les sérums bactériolytiques semblent infiniment plus actifs que les sérums purement antitoxiques ; cela se conçoit aisément. Sous leur influence, le sujet paraît acquérir une *immunité double : passive et active.*

---

(1) Fernand Arloing. *Journal médical français,* 15 octobre 1910.

Par eux, les lésions se modifient souvent très rapidement, évoluent aisément vers la cicatrisation, tandis que l'action locale pulmonaire favorable est beaucoup moins manifeste et très lente avec les sérums antituberculineux plus antitoxiques qu'antibacillaires.

D'une façon générale, les *indications de la bactériolysine* sont les mêmes que celles précédemment indiquées pour les sérums antitoxiques, à cette réserve près, que ce sérum, plus actif contre le microbe, provoque parfois de *légères réactions générales ou au niveau des lésions*. Il faut donc l'appliquer sous une surveillance plus attentive du côté du poumon, que celle nécessitée par l'emploi d'un sérum antitoxique qui ne donne pour ainsi dire jamais ces réactions. Ajoutons qu'elles ne sont pas dangereuses pour le sujet.

Nous pensons même que ces effets réactionnels lorsqu'ils se maintiennent dans certaines limites peuvent être profitables au malade. Suivant une hypothèse que nous avons précédemment émise, on pourrait les considérer comme consécutifs à l'action des poisons bacillaires mis en liberté par le jeu des bactériolysines du sérum sur les microbes des lésions. A l'immunisation passive, ces poisons ajouteraient, par une sorte d'auto-tuberculination, les éléments d'une immunisation active.

La bactériolysine convient plus directement aux cas de tuberculose viscérale localisée, surtout dans les formes apyrétiques; on pourra y associe le sérum antitoxique s'il survenait des phénomènes fébriles indiquant la diffusion des toxines.

Mais, malgré ces principes généraux à la lumière desquels on peut poser les indications de sérums, il faut bien avouer qu'un certain empirisme règne encore dans les tentatives de traitement. Il est difficile, malgré une grande habitude, de déclarer à l'avance, si un malade bénéficiera d'un traitement sérique et quel sérum sera chez lui le plus efficace. On a sur ce point les surprises les plus inattendues; un sérum peut agir là où un autre avait échoué. Cela prouve les multiples inconnues de la clinique.

Maragliano ne se défend pas de procéder parfois par tâtonnement. Il disait, en effet, à Lyon, au cours d' une conférence (1): « Comme ce traitement n'est nullement nuisible, le meilleur est, pour évaluer dans un cas donné la part qui revient à la tuberculose, de tenter la cure par la bactériolysine. Il ne faut pas craindre d'essayer, de tâtonner, car l'on peut voir une sorte d'hésitation de la part de l'organisme malade à réagir sous l'influence de la médication ».

---

(1) E. Maragliano. Thérapie spécifique de la tuberculose. *Province médicale*, 26 février 1910.

Il n'y a *pas de contre-indications* à l'usage des sérums chez les tuberculeux, en dehors de la sensibilité individuelle à ce genre de médication (fièvre, réaction locale ou foculaire, etc.) et du développement des phénomènes d'anaphylaxie. Un état fébrile ou subfébrile antérieur à la sérothérapie, les hémoptysies, l'évolution rapide des lésions permettent l'application réguglière de la méthode alors qu'ils interdisent la cure tuberculinique. Ces symptômes restreignent toutefois, nous venons de le voir, l'emploi des sérums bactériolytiques.

Les *modes d'administration des sérums antituberculeux* sont au nombre de trois: *l'injection sous-cutanée*, l'injection *rectale*, l'injection *locale*.

De ce dernier procédé, préconisé par Maragliano, dans le traitement des tuberculoses localisées, articulaires, pleurales, pulmonaires même, nous n'avons pas grande expérience, ne l'ayant employé qu'à trois reprises sous forme d'injections intrapéritonéales chez un adolescent atteint de péritonite bacillaire à forme fibreuse et une seule fois dans un cas d'arthrite tuberculeuse du coude devenue rapidement purulente.

La voie rectale, moins active que la voie sous-cutanée, demande une quantité plus considérable de sérum. Par contre, elle met presque sûrement à l'abri des accidents anaphylactiques. On peut, dans certains cas, combiner l'usage des deux méthodes.

Nous ne pouvons songer à aborder la question des *doses* de sérum à injecter, du *nombre*, de l'*espacement* et de la *progression des injections*. Cela est variable pour chaque malade et, dans la pratique, on reconnait bientôt l'inanité des règles fixes.

En général, les sérums purement antitoxiques sont donnés à des doses plus fortes (5, 10 ou 20 cc.) que les sérums bàctériolytiques (1, 2, 3, 5 cc. au maximum).

Nous sommes plutôt partisans des doses faibles de sérum, 1 à 2 cc. par injection. 3 cc. au maximum. L'avantage d'injections plus copieuses ne nous est pas pleinement apparu, au contraire. La *région* optima pour pratiquer l'injection nous parait être la region des hypocondres. On injecte alternativement sous la peau à droite et à gauche. Dans cette région, la tuméfaction consécutive parfois à l'injection provoque moins de gêne et de douleur qu'au bras ou à la jambe.

Toutes ces médications demandent à être interrompues un certain temps, 8 à 10 jours environ par mois, pour permettre à l'organisme un repos et une élaboration immunisatrice salutaires.

La sérothérapie ne comporte *pas* dans la tuberculose *d'accidents spéciaux, en dehors des troubles anaphylactiques* qui ne lui sont pas particuliers et des accidents qui pourraient résulter d'une mauvaise observation des règles de l'asepsie opératoire.

Les *effets locaux ou généraux* consécutifs à la sérothérapie se prêtent mal à une description d'ensemble, nous les relaterons au fur et à mesure dans la deuxième partie de ce rapport. Ils varient avec le sérum employé et le sujet en observation.

Les *résultats* de ces différentes médications on été présentés en de très nombreuses statistiques rapportée dans un nombre considérable de pubblications. Les statistiques les plus étendues son celles relatives au sérum de Marmorek et a la bactériolysine de Maragliano. C'est ainsi que le sérum de Marmorek a fourni a M. Stéphani, au sanatorium de Montana, 58 p. 100 de succès.

Monod relate que, dans 890 cas de tuberculose pulmonaire et laryngée, 579 (65 p. 100) furent améliorés ou guéris et 311 (35 p. 100) restèrent non modifiés.

Maragliano a pu apporter, à Lyon (Congrès de 1906), une statistique portant sur 1.895 malades traités et suivis, et, à La Haye, une série de 1.164 observations nouvelles. Nous nous contenterons de signaler ici, à titre d'exemple, les chiffres de Mircoli. Sur 1.218 malades: 250 étaient apyrétiques et ont guéri; 938 avaient de la fièvre et ces 938 malades ont donné pourtant 168 guérisons; 511 on été améliorés. Ce que nous avons vu nousmêmes nous autorise à considérer ces chiffres comme très vraisemblables.

E) *Sérothérapie dans les maladies tuberculeuses extra-pulmonaires. Sérothérapie préventive.*

Si à leurs débuts ces méthodes nouvelles ont été dirigées exclusivement contre la tuberculose localisée au poumon, on pouvait prévoir l'*extension des applications du sérum à la généralité des maladies tuberculeuses.*

La sérothérapie dans les *tuberculoses* dites *chirurgicales* (c'est-à-dire dans des tuberculoses causées le plus souvent par des bacilles de virulence atténuée, comme S. Arloing l'a établi en 1886) a donné, d'après les auteurs, des résultats très importants. Nous n'exposerons pas ce sujet, mais à le rappeler, nous montrerons que la sérothérapie de la tuberculose pulmonaire, malgré qu'elle fût discutée par beaucoup, avait retenu l'attention des chirurgiens.

Dans les tuberculoses chirurgicales, externes le plus souvent, en tout cas bien localisées, peu estensives, peu toxigènes en raison de l'atténuation du virus producteur, les sérums antituberculeux et en particulier le sérum de Marmorek, le plus employé dans ces conditions, firent preuve d' une efficacité curative remarquable. Cela n'a rien qui puisse surprendre. Au contraire, c'est une démonstration que le pouvoir du sérum est trop souvent limité dans son usage médical par la forte virulence des tuberculoses auxquelles on l'oppose.

Ainsi furent traitées des tuberculoses osseuses, articulaires, ganglionnaires, cutanées, laryngées, oculaires, vésicales, etc., par des injections sous-cutanées, rectales ou intrafocales.

S'enhardissant, les médecins appelérent les sérums à leur aide dans le traitement des *locatisations tuberculeuses des organes en dehors du poumon*. Ils ne se dissimulaient pas les aléas et les difficultés d'une telle entreprise, mais les échecs thérapeutiques ne se comptent plus en pareil cas où ils sont pour ainsi dire la règle.

Parfois, le succès couronna leurs efforts au point de vue local; très souvent, ils obtinrent sinon une amélioration notable des lésions, du moins un relèvement de la résistance générale antibacillaire.

Certaines *tuberculoses viscérales* nous paraissent donc relever directement de la sérothérapie antituberculeuse (1): *tuberculose rénale*, *tuberculose pleurale*. Maragliano a traité avec succès la pleurésie tuberculeuse par les injections de sérum antitoxique dans la plèvre. Nous n'avons pas eu personnellemen l'occasion de contrôler longuement ces résultats. Par contre, nous avons obtenu de bons et rapides affets dans certaines formes de *tuberculose péritonéale*. Il en a été de même dans le traitement spécifique précoce de certains cas de *tuberculose rénale*, avec conservation d'un bon état général, avant d' imposer au malade la néphrectomie, traitement radical qu'il est de règle de conseiller aujourd'hui sitôt le diagnostic posé.

L'usage des sérums antituberculeux, de la bactériolysine, en particulier, ne doit pas, selon nous, se limiter au traitement de la tuberculose cliniquement confirmée.

La sérothérapie bactériolytique permet d'agir sur le bacille dès que celui-ci a pénétré dans l'organisme. C'est précisément alors que le sujet bacillisé ne porte dans ses tissus aucune néoplasie tuberculeuse grave, qu' on peut aisément attaquer le virus, le détruire, ou du moins l'atténuer.

Nous n'hésitons pas à instituer d'urgence pour ainsi dire, un *traitement préventif de la tuberculose*, par la bactériolysine,

(1) J. Teissier. XIe Congrès français de médecine, Paris, octobre 1910.

toutes les fois que cliniquement nous sommes en présence de ces états connus sous le nom de *prétuberculose*, qu'il est facile de dépister aujourd'hui par les reactions précoces d'imprégnation tuberculeuse (séro-agglutination ; intra-dermo, cuti-, oculo-réaction à la tuberculine).

A cette période de l'infection bacillaire, la sérothérapie peut être extrêmement utile, parfois même héroïque. L'accord doit se faire unanime sur ce point. Nous désirerions voir suivie dans cette voie notre initiative qui s'appuie sur de bases expérimentales solides et sur les enseignements de la clinique.

Nous attribuons dans ces cas à notre intervention la signification — toutes choses égales — d'une vaccination préventive antituberculeuse. En tous cas, nous espérons par elle, accroître les forces défensives du sujet et lui permettre de triompher d'une infection que pour l'instant il tient en respect.

A ce procédé de vaccination, atténuée pour ainsi dire, dont nous vérifions la réalité, par l'étude des réactions d'immunité chez le sujet traité, nous préférons la *vaccination préventive* suivant la technique de Maragliano et au moyen de sa *pulpe bacillaire*. Les conditions de son emploi en sont, à la vérité, différentes.

Instruits par les enseignements du professeur E. Maragliano, éclairés par les résultats des premières vaccination préventives, faites à Lyon, grâce à l'initiative de notre confrère, le docteur Duquaire (1), nous nous occupons à recueillir d'autres cas sur lesquels nous aurons certainement l'occasion de revenir un jour.

Telles sont les réflexions que nous désirions exposer dans la première partie de ce rapport.

Nos observations cliniques, nos recherches experimentales ont fait de nous des partisans convaincus de la sérothérapie dans la tuberculose.

Nous ne présentons pas les sérums comme un moyen de guérir, à coup sûr, la terrible maladie. Non, nous leur préférons même souvent la tuberculine, dont les effets sont plus constants mais exigent des conditions cliniques d'application bien différentes, et en général, des cas d'une évolution plus favorable que ceux où on a recours à la sérothérapie et où, sans cette dernière, on serait désarmé.

Par les sérums, on agit sur l'état général du sujet, on stimule spécifiquement ses moyens de défense alors qu'aucun autre agent médicamenteux ne permet d'avoir prise sur eux.

---

(1) Duquaire. Vaccination antituberculeuse chez l'homme. *Province médicale*, février 1911, et XII[e] Congrès français de médicine, Lyon, octobre 1911.

Chez les sujets traités, la guérison n'est pas certaine, mais on la constate fréquemment, et très souvent on note de l'amélioration.

Les effets de la sérothérapie anti-tuberculeuse ne sont pas toujours rapidement décelables; parfois même, ils peuvent entrainer quelques phénomènes réactionnels locaux qui, pour certains esprits prévenus, feraient douter de l'efficacité de la médication. En tous cas, il s'en faut que, même dans les cas les plus heureux, l'action bienfaisante du sérum saute aux yeux, comme cela a lieu pour la sérothèrapie anti-dipthérique, où souvent sous l'influence de la première injection, on peut voir les fausses membranes se désagréger et l'infection s'éteindre. En toute logique, on ne saurait exiger des effets aussi rapides en présence d'une infection à évolution aussi lente et aussi tenace que la tuberculose. Ici, la patience est d'élémentaire nécessité peut-être plus encore au médecin qu'au malade. Si nous jugeons souvent mal les résultats d'une intervention ou d'une méthode, c'est que nous ne savons pas bien voir, ne sachant pas regarder assez longtemps.

Rappelons enfin que *la sérothérapie antituberculeuse ne doit pas être employée à l'exclusion de toute autre médication.* Toutes les fois que cela est possible, elle doit être *associée à la cure hygiéno-diététique ou médicamenteuse,* et pratiquée pendant la durée de celles-ci. Elle révélera parfois alors son efficacité en amenant une évolution favorable chez des malades dont les progrès, obtenus par la cure de sanatorium, s'étaient arrêtés.

Les indications dont nous venons da parler ne sauraient pourtant être considérées comme absolues. Elles sont surtout le résultat de nos observations et de nos réflexions personnelles. L'avenir pourra sans doute les modifier. Mais ce sont des vues d'attente qui permettront au praticien de s'engager dans la voie du progrès, tout en subordonnant sa conduite aux règles les plus élémentaires de prudence et de conscience qui ne doivent cesser d'inspirer nos interventions.

DEUXIÈME PARTIE

APPLICATIONS ET RÉSULTATS DE LA SÉROTHÉRAPIE DANS LE MALADIES TUBERCULEUSES OBSERVATIONS CLINIQUES RELATIVES A DIFFÉRENT SÉRUMS ANTITUBERCULEUX

Dans la seconde partie de ce rapport, nous allons exposer les observations cliniques sur lesquelles nous nous appuyons pour réclamer en faveur de la sérothérapie dans la tuberculose. Nous donnerons parmi les plus probants un certain nombre de faits, à titre d'exemple.

Comme d'autres, nous avons éprouvé des insuccès, mais ils ne nous ont point découragés. Ils nous ont fait regretter seulement les difficultés que nous rencontrions à l'application de la sérothérapie.

La clientèle hospitalière qui nous demande des soins est surtout riche en tuberculoses graves, avancées, peu propices, à tout prendre, aux cures spécifiques par le sérum. Si l'on entreprend la sérothérapie dans les cas favorables, il est difficile, à cause des nécessités matérielles et sociales auxquelles sont astreints ces malades, de les garder longtemps, comme l'exige le traitement sérique. Pour pallier ces difficultés, nous avons été amenés à créer une sorte de policlinique où reviennent à jour fixe pour recevoir leurs injections nos tuberculeux rendus à la vie ouvrière des faubourgs.

Les bons résultats que nous avons enregistrés dans des conditions aussi peu favorables de milieu et de traitement, résultats qui se sont maintenus malgré l'épreuve que constituait le retour au travail, nous permettent difficilement de saisir le pourquoi de l'inefficacité de ces méthodes entre les mains de certains auteurs, el cela bien que les malades fussent dans d'excellentes conditions de repos et d'hygiène ou soumis à la cure de sanatorium.

Dans l'examen de nos cas, nous suivrons l'ordre chronologique, en commençant par ceux traités au moyen de: A) l'*antitoxine tuberculaire ou premier sérum de Maragliano.*

Nous poursuivrons par l'étude B) des *sérums antituberculineux de S. Arloing et de ses collaborateurs;* puis par celle C) du *sérum de Marmorek;* D) *de la bactériolysine de Maragliano;* et E) du *sérum de Rappin.*

Nous placerons à part nos tentatives sérothérapiques, dans la *tuberculose viscérale* et la *tuberculose rénale,* et ce qui a trait aux *accidents de la sérothérapie.*

A) *Sérum antitoxique de Maragliano.*
(Antitoxine tuberculaire, 1895.)

Peu de temps après la première découverte de Maragliano, l'un de nous appliqua, dans son service hospitalier de l'Hôtel-Dieu de Lyon, l'antitoxine génoise.

Préparée par injection au cheval de la totalité des substances toxiques extraites des bacilles et du bouillon de culture, ce sérum était très fortement antitoxique et faiblement antimicrobien.

Un certain nombre de cas où ce traitement a été appliqué font l'objet de la thèse inaugurale d'un de nos élèves, M. Gre-

nier de Cardenal (1). A treize ans de distance, la lecture de cette thèse est intéressante et suggestive. On y trouve la trace des incertitudes et des hésitations qui marquèrent les débuts de la méthode relativement au choix des malades à soumettre au sérum, aux doses à administrer, à l'interprétation des phénomènes observés.

M. Grenier de Cardenal avait noté les réactions fébriles qui parfois s'observent après l'injection de sérum chez les tuberculeux gravement atteints, de même qu'une certaine intolérance individuelle chez les hectiques, ce qui lui faisait dire le sérum parfois dangereux. Il n'y a pas à proprement parler de phénomènes anaphylactiques dans ses observations, mais seulement des réactions générales ou locales assez intenses.

Tantôt on a donné d'emblée des doses de 5 cc. de sérum répétées tous les trois jours, tantôt seulement 1 à 2 cc.

Or, comme les doses massives étaient injectées à des tuberculeux cavitaires, fébriles, elles produisaient, au lieu d'effets utiles, des phénomènes réactionnels. Aussi, le sérum fut suspendu après 15, 30, 35 cc., l'action antithermique étant masquée par les poussées fébriles post-interventionnelles.

Par contre, chez des tuberculeux pulmonaires au début, non bacillaires dans leurs crachats, ou chez des sujets au second stade, l'antitoxine produisit l'amélioration de *l'état général* avec *modification de la température*. Ce fut chez des sujets non porteurs d infections secondaires et chez qui on procéda par petites doses de 1 ou 2 cc. jusqu'à concurrence de 35 cc, et 49 cc. de sérum, qu'on nota quelques phénomènes généraux encourageants, mais sans changement des signes pulmonaires ou de l'expectoration.

Le *poids* augmenta légèrement et la *pression artérielle* s'éleva de 12 à 14 centimètres Hg, ou de 11 a 17 centimètres Hg, après usage de l'antitoxine tuberculaire.

Mais, à tout prendre, cette antitoxine, indiscutablement utile dans un petit nombre de cas, s'était montrée infidèle dans les tuberculoses avancées.

B) *Sérums antituberculineux de S. Arloing (1900).*

Ces différents sérum sont l'abouitissant de nombreuses tentatives expérimentales, faites par S. Arloing, seul ou en collaboration avec ses élèves, L. Guinard, F. Dumarest et l'un de nous, en vue de développer chez l'animal un très fort pouvoir antitoxique. Nous avons donné précédemment quelques détails sur ces diverses préparations.

(1) P. Grenier de Cardenal. Thèse n. 59, Lyon, 1898.

Les sérums, appliqués à l'homme, ont été d'abord obtenus sur la génisse par des injections sous-cutanées de tuberculine, puis de bacilles très affaiblis. Plus récemment, la préparation fut modifiée et comportait des inoculations sous la peau de la chèvre de tous les produits solubles que l'on peut retirer des bacilles tuberculeux, puis celles des corps de ces mêmes bacilles morts et, dans certains cas l'inoculation de cultures de bacilles non tuberculigènes quoique vivants. Ces sérums doués surtout du pouvoir antitoxique, constatable expérimentalement, méritent le nom de *sérums antituberculineux.*

Les essais cliniques faite par S. Arloing et Guinard avec leurs premiers sérums ne leur parurent pas suffisamment démonstratifs, bien qu'en fait ces sérums ne se comportassent pas autrement que ceux utilisés à cette époque sur l'homme.

Puis vinrent diverses tentatives de S. Arloing et Dumarest, de nous-mêmes avec des produits nouveaux. Parmi les plus récentes, nous citerons celles consignées dans un travail de S. Arloing et Dumarest (1), en 1909.

La technique de ces auteurs, qui est aussi la nôtre, consiste en injections sous-cutanées faites tous les deux à trois jours, chacune avec 1 cc. de sérum pur ou dilué avec la solution salée physiologique. Assez souvent, cette dilution atténue les phénomènes locaux; nous y reviendrons d'ailleurs.

L'emploi des faibles doses fréquemment répétées se justifie du reste logiquement dans des cures où le desideratum est évidemment, non de combattre à l'aide d'une neutralisation hâtive une intoxication aiguë, mais bien de remédier à un empoisonnement chronique, conditionné par l'apport lent et incessant des toxines constamment élaborées au niveau des foyers infectieux. L'effort antitoxique doit donc s'exercer d'une manière aussi constante et durable qu'il est possible.

Au point de vue des résultats obtenus, on peut formuler les remarques suivantes. Cinq malades atteints de septicémie tuberculeuse à localisatioms fugaces ou sans manifestations organiques semblaient devoir bénéficier électivement de l'action antitoxique du sérum. Chez deux sujets, on n'a pu empêcher une aggravation malgré 35 cc. de sérum chez l'un et 7 cc. chez l'autre. Un autre malade n'a pas évolué, et sa température s'est temporairement modifiée après chaque injection. Un quatrième cas se rapporte à une jeune fille ayant débuté dans la tuberculose par une forme typho-bacillaire avec fièvre, céphalée, diarrhée, amaigrissement, splénomégalie, puis survinrent des signes passagers aux poumons, aux synoviales articulaires. En raison de l'intoxication tuberculineuse, on fit

(1) S. Arloing et F. Dumarest. *Revue de la tuberculose*, juin 1909.

quarante-quatre injections qui amenèrent une meilleure évolution, puis on renouvela dix-huit injections en présence d'un retour des phénomènes généraux qui cédèrent alors.

Ces succès partiels ou ces insuccès s'expliquent probablement par l'insuffisance de l'action antitoxique du sérum en face d'une infection sévère, ou encore par les faibles quantités inoculées. Il eût été intéressant de substituer à ces sérums purement antitoxiques des sérums bactériolytiques qui eussent agi sur le bacille toxigène.

Un dernier cas de cette catégorie fut transformé par soixante-dix injections de sérum, et la guérison devint pour ainsi dire complète.

Deux fois, des tubercoloses bénignes furent heureusement améliorées par quarante-cinq injections espacées pendant six mois de cure, tandis que le sérum échouait dans deux cas analogues, il est vrai après des tentatives très courtes (six injections), imposées par la sensibilité du sujet au remède. Lorsqu'on s'est trouvé en face d'un bacille d'une virulence moyenne, la thérapeutique sérique a donc été efficace.

La sérothérapie n'a nullement influencé des tuberculoses caséifiantes évolutives ou des formes fibro-caséeuses non progressives où existaient des infections secondaires.

La séro-reaction agglutinante, comme nous l'avons signalé plus haut, n'a pas changé ou a faibli dans les cas où le sérum est resté sans effet. Toutes les fois qu'il a provoqué une amélioration, le taux de l'agglutination s'est sensiblement élevé.

La suite des observations que nous rapportons met bien en lumière la difficulté où l'on se trouve de poser exactement les indications de la sérothérapie antitoxique alors même que la clinique semble en imposer l'emploi.

En effet, deux fois la toxinothérapie (cure de tuberculine) a réussi, là où l'antitoxinothérapie (cure de sérothérapie antitoxique) et les médications usuelles venaient échouer à la grande surprise des auteurs.

Une forme grave, rapidement progressive, de tuberculose fibro-caséeuse congestive, fut enrayée pendant un certain temps par la cure de bouillon filtré Denys. La jeune malade, qui présentait de la septicémie tuberculeuse avec phénomènes généraux intenses, vit une amélioration immédiate se produire dès après des injections de tuberculine Béraneck. Elle arriva à la guérison après trois mois de traitement par cette même tuberculine alternée avec des corps bacillaires décoctés en émulsion au dix-millième, préparés par S. Arloing.

L'un de nous appliqua, dans 3 cas de tuberculoses fébriles graves très avancées, ces différents sérums, toujours en partant de l'action antitoxique du sérum. Le sérum échoua ou ne

produisit que des modifications passagères dans les deux tiers des cas. Les raisons de ces insuccès nous sont maintenant accessibles.

Vraiment, des cas analogues, qui certainement abonderaient si on les recherchait systématiquement, prouvent-ils la faillite de la sérothérapie ou l'ignorance où nous sommes de ses exactes indications ? La réponse est claire. C'est pourquoi il serait regrettable, de juger la méthode d'après quelques effets paradoxaux et de nier les services que peut rendre le sérum, alors que d'autres observations démontrent de façon péremptoire son action antitoxique.

Les troubles digestifs (anorexie, vomissements, dyspepsie ou diarrhée toxique) se sont amendés ainsi que les phénomènes nerveux, en particulier l'insomnie et l'état neurasthénique.

Du côté de la circulation, il y eut diminution de la tachycardie; le pouls, de 120 tombe à 104 après 11 cc. de sérum; ailleurs, de 96 il passe à 72 après 25 cc. de sérum. La pression artérielle s'est parfois relevée de 1 a 3 centimètres de Hg.

L'état général s'est amélioré par suite de ces gains fonctionnels partiels. La courbe thermique et les sueurs se sont remarquablement modifiées.

Ainci, chez un jeune homme porteur d'une lésion discrète fermée du côté droit et présentant depuis plus de dix mois les signes d'une sévère intoxication tuberculineuse avec cachexie et fièvre continue à 39°, le sérum joint à la cure de repos jusqu'alors inefficace, fit osciller la courbe thermique entre 36°,8 et 37°,5, tandis que lo poids augmentait de plus de 8 kilos.

Dans un cas de fonte caséeuse du lobe supérieur gauche à marche subaiguë, mais avec intoxication tuberculeuse marquée, la température s'abaisse de 39°,4 à 37°,6 après 20 cc. de sérum l'association quinine-antipyrine était restée sans effet), la diarrhée disparaît, l'appétit et les forces reviennent, la circulation périphérique se régularise (pouls 110-87). Au niveau du poumon, sauf une légère diminution des troubles fonctionnels, le gain est nul.

Après une cure de 50 cc. de sérum, l'immunisation passive est interrompue, la malade succombe six mois après; malheureusement le sérum n'avait agi que temporairement.

Huit cc. de sérum suppriment les sueurs profuses abondantes et donnent 36°,5-37°,2 en moyenne, au lieu de 37°,8-38°,5 dans un cas d'induration des deux sommets avec organisation tuberculeuse plus avancée à droite et lésion mitrale double. Après cinq jours de cessation du traitement sans retour de la température, le sérum repris agit à nouveau.

Même disparition de sueurs, après 10 cc. de sérum, chez une tuberculeuse caséeuse lobulaire du sommet droit, apyrétique (pouls 76-64). Assez souvent, le sérum agit seulement sur certains symptômes toxiques, non sur tous. La fièvre, de cause plus complexe, résiste davantage, surtout chez les cavitaires hectiques, nous l'avons observé souvent.

Nous nous sommes demandés si l'étude de la toxicité urinaire renseignerait sur le mécanisme de la neutralisation antitoxique du sérum et dirait si les poisons sont annihilés ou passent par le rein en raison de la suppression de l'émonctoire cutané par suite de la disparition des sueurs. Nos recherches sont trop peu nombreuses pour permettre des déductions importantes. Mais elles semblent prouver que le sérum neutralise les poisons *in vivo*. Ainsi, après 15 cc. de sérum qui ont tari les sueurs chez une tuberculeuse cavitaire, sans influencer la temperature, il faut 198 cc. d'urine pour tuer un kilogramme de lapin. Il y a donc néanmoins forte hypotoxicité urinaire.

L'interruption de la sérothérapie amène chez notre malade le retour d'abondantes sueurs nocturnes. Néanmoins, la toxicité urinaire remonte et on trouve dans deux expériences, les doses de 83 cc. et 96 cc. d'urine comme coefficient urotoxique.

Ces faits d'attente n'en sont pas moins curieux et nous permettent, malgré les insuccès cliniques, de conclure à une certaine action de la thérapeutique spécifique.

C) *Sérum de Marmorek (1903).*

Les intéressants travaux de Marmorek sur la nature du vrai poison tuberculeux, sécrété par le bacille sous l'influence de la tuberculine, ont eu pour résultat la création d'un sérum très antitoxique. Il est obtenu par inoculation au cheval de la toxine tubercoleuse « véritable » produite par des bacilles « primitifs », c'est-à-dire âgés de un à deux jours, poussant dans un bouillon de foie glycériné additionné de sérum leucotoxique de veau.

Ce premier sérum, très répandu dans la pratique phtisiothérapique, vit son pouvoir antitoxique spécifique se doubler d'une action antidotique pour les infections secondaires par suite de l'inoculation à l'animal, outre la toxine tuberculeuse, des poisons du streptocoque. Enfin, grâce à sa dernière technique, Marmorek produit un sérum antitoxique et antimicrobien.

Nous avons soumis à l'action du sérum de Marmorek une douzaine de malades tous atteints de tuberculose pulmonaire sévère, début de ramollissement, forme fibro-caséeuse lente

ou progressive, phtisie ulcéreuse, etc. (1), s'accompagnant de fièvre et de phénomènes généraux toxiques.

Chez aucun de ces sujets, nous n'avons eu à noter une amélioration réelle, durable de l'état pulmonaire. La quantité des crachats émise a diminué, mais la teneur en bacilles était peu modifiée, non plus que leur aspect.

Un traitement sérique de moyenne intensité, pendant lequel le sérum a été administré sous la peau, durant cinq à six semaines, à la dose de 5, 6 a 8 cc. (en tout 70 à 80 cc.) avec repos intercalaire de quatre jours, n'a pas modifié l'état local.

Sur d'autres tuberculeux au même stade clinique, que nous avons traités avec des lavements sériques de 10 cc., pendant plus de deux mois, le résultats anatomiques n'ont pas ét meilleurs.

Le sérum de Marmorek n'échappe pas à la proprieté générale des autres sérums analogues d'être plus antituberculineux qu'antituberculeux.

En effet, sauf la fièvre qui est restée assez indifférente à l'action du sérum, la plupart des symptômes d'intoxication se sont amendés sous l'influence de la sérothérapie. Il en a été ainsi des sueurs, de la diarrhée, des troubles digestifs, des phénomènes nerveux auxquels succédaient le bien-être et l'engraissement.

Très remarquables ont été les réactions humorales et sanguines consécutives à l'emploi du sérum. Nous les considérons comme un témoignage de première valeur de l'action immunisatrice du sérum. Nous ne reviendrons pas ici sur les modifications de la leucocytose totale, de la figure leucocytaire d'Arneth, ni sur l'augmentation du pouvoir agglutinant du sérum sanguin provoquées par le sérum. Nous les avons exposées longuement dans la première partie de ce travail et, pour les détails, nous renvoyons à notre mémorie original (2).

Les réactions leucocytaires et agglutinantes sont constantes, comme l'ont vu M. le professeur Roque, notre collègue à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, et son élève Nové-Josserand, chez les tuberculeux de leurs salles traités par le sérum de Marmorek (3).

Le sérum, dans tous les cas où nous l'avons employé par les voies sous-cutanée ou rectale, a été bien supporté. Il nous a donné un accident anaphylactique sérieux, nous y reviendrons, mais cela ne lui est pas particulier; ces accidents con-

(1) Fernand Arloing. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, décembre 1909.

(2) Fernand Arloing et Maurice Genty, in volume jubilaire de M. le professeur J. Teissier, décembre 1909. — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, mars, 1910.

(3) Roque et L. Nové-Josserand. *Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, décembre 1909 et *Presse médicale*, 1910.

stituent les risques de toute sérothérapie et sont à l'actif de tous les sérums.

L'action antitoxique du sérum de Marmorek est incontestable: son action curative est plus difficilement réalisée. Le sérum permet d'agir efficacement et presque à coup sûr sur un certain nombre de facteurs de l'înfection tuberculeuse; il apporte aussi au malade des éléments de défense très puissants, à charge pour lui d'en élaborer quelques-uns. Il importerait donc de ne pas l'utiliser presque exclusivement dans des formes très graves, mais, au contraire. quand l'état général est encore satisfaisant et les lésions susceptibles de guérir. Nous n'avons peut-être pas su échapper entièrement à cette critique. Mais volontiers, nous enregistrons les importants résultats, même les guérisons, que nous savons avoir été obtenues par d'excellents observateurs.

D) *Bactériolysine de Maragliano* (*1905*).

La bactériolysine est un sérum antitoxique et bactériolytique que le professeur E. Maragliano prépare depuys plusieurs années. La maître italien donne la préférence à ce nouveau sérum, au point de vue expérimental et thérapeutique, sur son ancienne antitoxine de 1895. Nos essais nous ont convaincus, en effet, que la bactériolysine est un médicament spécifique remarquable par ses résultats.

La bactériolysine est un sérum obtenu par l'immunisation de la chèvre au moyen des sucs endotoxiques extraits des corps bacillaires porphyrisés et des toxines endo-et exo-bacillaires.

Ce produit contient une grande quantité d'anticorps variés: antitoxines, bactériolysines, précipitines, agglutinines, sensibilisatrices. Ce sérum doué de *propriétés agressives contre les bacilles et défensives contre ses poisons* est généralement employé après un chauffage d'une heure à 55° (*bactériolysine inactivée*).

Nous injectons la bactériolysine sous la peau à la *dose* initîale de 1 cc., tous les deux jours; après dix injections semblables, suivies de dix jours de repos, nous donnons 2 à 3 cc. par injection, le plus souvent 2 cc. dix fois répétés; nous laissons ensuite une décade de repos avant de reprendre cinq injections de 1 cc., et cinq de 2 cc. Mais dans bien des cas, nous avons dû nous en tenir à des doses de 1/2, 1/3 ou 1/4 de cc. par la voie souscutanée et même de 1 cc. à 1/2 cc. par la voie rectale.

Maragliano atteint dans certains cas des doses plus élévées (4 et 5 cc. par injection). Elles nous ont paru parfois mal sup-

portées; des quantités plus faibles sont déjà très efficaces. D'ailleurs, il n'y a pas de règle fixe pour la progression à suivre.

Les *indications* de la bactériolysine sont en général celles des autres sérums antibacillaires. Toutefois, à notre avis, la bactériolysine doit être considerérée comme possédant un *pouvoir antimicrobien qui prime cliniquement le pouvoir antitoxique.* Quelque idée qu'on se fasse de son mode d'action, qu'elle produise comme nous en avons émis l'hypothèse, une sorte d'auto-tuberculinisation par résorption des poisons bacillaires libérés au niveau des lésions par suite de l'action des lysines spécifiques qu'elle contient, la bactériolysine de Maragliano semble *immuniser d'une façon plus active que passive.*

Nous avons coutume de dire que la bactériolysine agit à la manière d'une tuberculine à une très faible dilution; ce n'est peut-être là qu'une comparaison commode mais elle traduit l'impression qui résulte de l'observation des faits.

Aussi, appliquons-nous de préférence la bactériolysine dans des cas de tuberculose débutante ou dans des lésions du second degré, faiblement évolutives, peu congestives, subfébriles ou présentant un début de ramollissement. Dans ces cas, la tuberculine ne serait pas tolérée. Nous réservons aux autres sérums les cas plus avancés.

Dans ces conditions, nous avons vu la bactériolysine remporter souvent des victoires brillantes; peut-être le choix des sujets qu'on lui soumet facilite-t-il sa tâche. Mais, par contre, en raison même de l'énergie de son action, nous avons enregistré et on nous a communiqué des cas où les malades ne pouvaient supporter le sérum génois. Il allumait chez eux la fièvre et congestionnait les lésions de telle façon qu'on devait en suspendre l'emploi.

Ces *réactions générales et locales* peuvent se produire ébauchées et fugaces chez des sujets qui, plus tard, tolèreront admirablement la bactériolysine et en retireront peut-être la santé. Plus intenses, elles sont susceptibles de s'accompagner d'hémoptysies chez des malades à lésions facilement congestives. Ces incidents ne sont pas graves en eux-mêmes et marquent souvent le début de remaniements curateurs des lésions; nous en possédons plusieurs exemples. En tout cas, jamais ces réactions n'ont l'influence ultérieure fâcheuse qu'on note avec la tuberculine. Il est pourtant indispensable d'appliquer ce sérum avec une attention éveillée et d'ausculter soigneusement et fréquemment le thorax. Si une réaction apparaît, elle n'est presque toujours que passagère et nullement dangereuse pour le sujet. Elle oblige seulement à diminuer

les doses ou à espacer davantage les injections, parfois à suspendre temporairement le traitement.

Nous avons recueilli un grand nombre d' *observations* relatives à l'emploi de la bactériolysine. Ne pouvant songer à les publier toutes ici, nous nous bornerons à en résumer quelque-unes parmi les plus typiques. Nous les classerons en plusieurs catégories.

1re catégorie. — Tuberculose pulmonaire destructive avec cavernes

Obs. — V... *Marie-Rose, vingt-quatre ans, ouvrière*. Tuberculose pulmonaire bilatérale, forme fibro-caséeuse avec ramollissement et cavernules au sommet gauche. Induration du sommet droit. Essoufflement, toux fréquente, expectoration abondante avec nombreux bacilles non granuleux. État général mauvais, pseudochlorotique; anorexie, constipation, nervosisme, scoliose, température subfébrile. Pendant l'année 1910, reçoit trois séries d'injections de bactériolysine inactivée, en tout 52 injections et 131 cc. sans le moindre incident d'application. A la fin de cette cure, amélioration considérable de l'état pulmonaire. Au sommet droit, grosse obscurité respiratoire avec quelques frottements. A gauche, signes de cicatrisation avec persistance de quelques râles muqueux assez gros en arrière. Diminution progressive des troubles fonctionnels : expectoration presque nulle, ne contenant plus de bacilles. Excellent état général, augmentation de poids de 4 kilogr.600 (41 kilogr.400-45 kilogr.),température régulière 37° 37°.7. Pas d'albumine dans les urines. Pression artérielle passée de 13 cm. Hg à 15 cm. Hg.

Examen du sang:

		Globules rouges.	Globules blancs.	I	II	III	IV	V	Agglutination
1910	1/II	2.659.800	6.000	8	28	48	14	2	positive à 1/15e
	27/IV	5.170.000	10.000	6	28	44	20	2	idem
	19/XI	4.969.000	11.500	4	20	60	14	2	positive à 1/20e

Donc modifications favorables très marquées du côté des lésions pulmonaires, de l'état général et des reactions sanguines.

2e Catégorie. — Lésions diffuses avec fièvre

Obs. — G... *Joseph, vingt-trois ans, forgeron*. Tuberculose pulmonaire avec induration du sommet gauche, début de ramollissement du sommet droit. Tuberculose laryngée, crachats abondants farcis de bacilles. Etat général mauvais, amaigrissement considérable (7 kilogr.), pertes des forces; troubles digestifs; pression artérielle, 11 cm.; fièvre oscillant entre 38° et 39°.

Six semaines après l'usage de la bactériolysine, arrêt manifeste de l'évolution pulmonaire avec diminution des signes locaux, reprise partielle du poids (3 kilogr.), bacilles très diminués en nombre dans les crachats, température entre 37°, 6-38°,5.

Après un an et trois mois de traitement à l'hôpital ou à la policlinique, on peut affirmèr la guérison complète des lésions pulmonaires et laryngées; plus d'expectoration. A repris 10 kilogr., travaille dix heures et plus par

jour (tourneur sur métaux), température normale. A reçu en tout 85 injections de bactériolysine sans la moindre réaction.

Examen du sang :

	Globules rouges.	Globule blancs.	I	II	III	IV	V	Agglutination.
1909. 14/V	2.827.200	5.890	27	55	48	0	0	positive à 1/5 et 1/10e
1910. 8/IV	4.560.000	8.400	7	36	37	18	2	positive à 1/15e

En somme, résultat aussi parfait et rapide que possible, permettant de considérer le sujet comme entièrement guéri. Actuellement, ce malade est complètement revenu à la santé.

Obs. — *B... Berthe, trente ans, tisseuse.* — Tuberculose pleuro-pulmonaire droite, petit épanchement à la base droite, congestion du sommet droit. Induration du sommet gauche avec foyers disséminés dans toute la hauteur du même poumon. Nombreux bacilles dans les crachats. Laryngite bacillaire légère. Amaigrissement très marqué, 50 kilogr. 300, troubles digestifs, température 38°.5.

On commence le traitement avec de la bactériolysine normale, c'est-à-dire non chauffée. Dès la troisième injection, phénomènes réactionnels très accusés, congestion (pluie de râles sous-crépitants aux deux sommets et dans tout le poumon gauche), phénomènes généraux, température 39°-39°.4. On suspend les injections pendant quinze jours, diminution des signes stéthoscopiques et généraux. Puis reprise très prudente de faibles doses (1/4 et 1/2 cc.) très espacées (huit jours) de bactériolysine normale; pas de troubles notables. Le traitement peut être continué régulièrement par la suite avec de la bactériolysine inactivée. En dix mois, la malade reçoit 90 cc. de sèrum en 67 injections.

Pendant cette longue période, transformation de l'état pulmonaire et général aboutissant à une symphyse de la base droite et à de la sclérose du même sommet. A gauche, persistance de râles assez nombreux au sommet, rien à la base. Diminution de l'expéctoration et disparition des bacilles, arrêt des lésions laryngées. Augmentation de poids de 11 kilos. Température 37° 37°,5.

		Globules rouges.	Globule blancs.	I	II	III	IV	V	Agglutination.
1910.	7/1	4.650.000	9.000	46	44	10	0	0	positive à 1/5e
—	4/IV	4.712.000	11.000	14	58	28	0	0	— à 1/10e
—	21/XI	4.500.008	10.400	10	42	46	2	0	— à 1/10e

Cette observation est intéressante par les phénomènes réactionnels qui ont été notés et à l'apparition desquels la qualité de bactériolysine injectée (bactériolysine normale, non chauffée) a pu ne pas être étrangère. Peut-être, en effet, ne fussent-ils pas survenus si nous avions eu sous la main, à ce moment, de la bactériolysine inactivée. Malgré leur intensité considérable, ces phénomènes marquèrent l'aurore des progrès qui ont abouti à l'amélioration enregistrée au départ de la malade. Etant donnée la sévérité de la situation clinique au début de la sérothérapie spécifique, on peut considérer qu'elle a enrayé, dans ce cas, une évolution défavorable et rendu des services très importants.

3e CATÉGORIE — TUBERCULOSE PULMONAIRE DIFFUSE SANS FIÈVRE.

OBS, — G... *Jules. trente et un ans, passementier.* — Tuberculose pulmonaire bilatérale prédominante aux deux sommets surtout marquée à gauche, nombreux râles de différentes grosseurs, petits foyers épars dans la moitié supérieure des deux poumons. Nombreux bacilles dans les crachats. Laryngite bacillaire légère. Peu de phénomènes généraux, peu d'amaigrissement (2 kil. 800), pas de température.

Le malade, qui n'interrompt pas son travail, reçoit pendant huit mois, puis pendant quatre mois, après une interruption d'égale durée, 37 injections de bactériolysine, puis 30 injections de tuberculine (bouillon filtré de S. Arloing). Sous l'influence de ces médications, il n'a cessé de progresser régulièrement, si bien qu'il ne reste aucun signe pulmonaire en dehors d'un peu d'obscurité respiratoire avec expiration prolongée au sommet gauche. Pas d'expectoration; les bacilles étaient devenus très rares après les huit premiers mois de traitement, puis ont complètement disparu. Guérison des lésions laryngées. Excellent état général, malgré un métier actif. Engraissement très accusé de 9 kilos (58-67 kilos).

Figure du sang.	I	II	III	IV	V	Agglutination.
1910. 1/III	28	56	16	0	0	positive à 1/10e
— 20/X	8	36	46	10	0	douteuse à 1/15e
1911. 6/II	4	30	50	16	0	positive à 1/15e

Ce fut donc la guérison complète que produisirent bactériolysine et tuberculine chez ce sujet, malgré le pronostic défavorable que semblait comporter l'état pulmonaire et laryngé, et cela dans des conditions matérielles de vie peu propices aux succès thérapeutiques.

OBS. G... *Jean-Marie, vingt-deux ans, jardinier.* — Lésions diffuses infiltrées bilatérales avec hémoptysies fréquentes; non modifiées malgré trois cures prolongées de sanatorium (Bligny, Hauteville). Expectoration abondante contenant d'assez nombreux bacilles. Etat général moyen, peu d'appétit, pas de forces, pas de fièvre.

En 15 mois, reçoit 48 injections soit 110 cc. de bactériolysine à la policlinique, le malade n'étant pas hospitalisé, Sous l'influence du traitement, la transformation de l'état pulmonaire est considérable. On ne notait plus (en juin 1911), au sommet gauche, qu'une respiration obscure à timbre bronchique avec quelques râles muqueux dans la région interne de la fosse sus-épineuse; au sommet droit, respiration emphysémateuse, pas de râles. Quelques râles muqueux disséminés mobiles dans la hauteur du poumon gauche en arrière. Expectoration surtout muqueuse, non bacillaire. En décembre 1911, ces signes se sont encore avantageusement modifiés.

Température 37°-37°.8. Reprise des forces et de l'appétit. Augmentation du poids de 3 kilogs (53-56 k.).

	Globules rouges.	Globules blancs.	I	II	III	IV	V	Agglutination.
1910. 12/IV	4.125.000	6.700	12	54	28	6	0 °/o	Positive à 1/10e
1911. 20/V	4.530.000	6.000	8	20	56	16	0	Pas modifiée

Le résultat acquis est encore très loin de la perfection ; mais il est très remarquable néanmoins, car dans des conditions de cure imparfaite, la bactériolysine a procuré une amélioration importante, là où avait échoué la cure sanatoriale seule.

Outre les applications de la bactériolysine dans la tuberculose pulmonaire que nous venons de rapporter, nous allons dire quelques mots de son emploi en dehors de la tuberculose pulmonaire.

Emploi de la bacteriolysine en dehors de la tuberculose pulmonaire

Dans des *maladies tuberculeuses à localisation extra-pulmonaires,* nous avons employé exclusivement la bactériolysine. Pour récents et peu nombreux qu'ils soient dans ces conditions, nos essais n'en sont pas moins très encourageants. Ils ont porté sur des *manifestations tuberculeuses péritonéales* et *rénales.*

L'un concerne un cas de *tuberculose mésentérique* avec gâteaux péritonéaux perceptibles dans la région péricæcale et para-ombilicale, chez une malade de vingt ans, dont l'histoire pathologique est pàr ailleurs très chargée au point de vue nerveux et pulmonaire (obscurité respiratoire, submatité du sommet droit, bronchites à répétition). Sous l'influence de la bactériolysine (35 injections sous cutanées de 1 à 3 cc.) les masses péritonéales ont diminué de volume presque à vue d'œil, alors que l'état générale, et le poids se relevaient de façon surprenante. Cette amélioration est arrivée sans réactions générale, sans élévation de la température qui, au contraire, se régularise entre 37°-37°.5 avec un retour rapidement progressif de l'appétit et des forces. Le sérum eut ainsi une action curieuse et rapide sur l'adiposité du sujet qui engraisse de 7 kilogs ; nous avons noté ce fait plusieurs fois.

	Globules rouges.	Globules blancs.	I	II	III	IV	V	Agglutination.
	—	—						—
Avant le sérum	2.929.500	5.270	20	47	26	6	1	positive à 1/15e
Après 40 inject.	4.016.420	8.530	6	36	44	10	4	— à 1/15e

Abaissement de la température de 38° en moyenne à 37°,4 A deux autres reprises, la cure de bactériolysine fut reprise en raison de suspicions du réveil de la bacillose pulmonaire et de phénomènes méningés de nature tuberculeuse probable.

L'ensemble de cette observation retient donc fortement l'attention et la médication spécifique paraît y avoir juoé un rôle important.

Même résultat très remarquable avec guérison apparente dans un cas de péritonite tuberculeuse avec masses volumineuses et manifestations pleurales (*tuberculose pleuro-péritonéale*). Il fut atteint après 20 *injections intra-péritonéales de*

bactériolysine par notre distingué confrère, le docteur Biot, de Mâcon, qui avait entrepris ce traitement, sur notre avis. Simultanément, il y eut des modifications favorables de la formule d'Arneth, qui donnait au début du traitement I, 46 p. 100; II, 39 p. 100; III, 13 p. 100; IV, 2 p. 100; V, 0 p. 100: et à la fin 14, 17, 39, 23,7 p. 100.

Signalons aussi un cas publié dans la *Province médicale* du 11 août 1911, par M. Feuillade. Il s'agissait d'une *tuberculose intestinale avec syndrome addisonnien* chez un jeune homme de vingt-deux ans. Sur les conseils de l'un de nous, en face du pronostic très sombre, on institua un traitement par la bactériolysine (30 injections) qui amena la guérison.

Voyons maintenant ce qui concerne le traitement spécifique de la *tuberculose rénale.*

Nous avons été amenés à employer, il y a dix-huit mois, la bactériolysine (1) chez une jeune fille de vingt et un ans, qui vint nous demander conseil pour des phénomènes de pyurie avec polyurie et pollakiurie douloureuse. L'examen cystoscopique avec division des urines pratiqué par notre collaborateur, le docteur Ch. Gauthier, assistant d'urologie à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, montra que les urines des deux reins étaient troubles; la recherche directe du bacille fut positive avec les deux échantillons. La vessie présentait des lésions périurétérales. Les poumons étaient sains, l'état général amoindri, le nervosisme extrême, la température normale. Sur toute la surface cutanée, de préférence dans les aisselles, la région cervicale et vers la racine des membres, micropolyadénites scrofuleuses parfois abcédées.

Devant l'impossibilité d'agir chirurgicalement dans ce cas de tuberculose bilatérale des reins, nous avons institué un traitement énergique par la bactériolysine. Dès les premières injections, les troubles fonctionnels (douleurs, pollakiurie) s'amendèrent. Après trois mois de cure, les forces étaient revenues, l'état vésical et rénal devenait satisfaisant avec éclaircissement des urines. L'inoculation et l'examen direct furent négatifs. Durant une année, pendant laquelle on fit six mois de cure, soit 55 injections, donnant un total de 83 cc. de sérum, l'amélioration fut assez régulièrement progressive et alla jusqu'à la disparition complète des signes urinaires avec excellent état général. Deux nouveaux examens bactériologiques restèrent négatifs. Le traitement fut suspendu pendant plusieurs mois. Il y eut une nouvelle poussée très légère du côté des reins, l'urine redevint louche et son inoculation fut positive.

La bactériolysine, ordonnée à nouveau, a procuré une rapide disparition en trois à quatre semaines de ce retour offensif. Depuis plus de dix mois, cette jeune fille a suspendu tout traitement. Les urines sont claires et ne tuberculisent plus, les douleurs ont disparu et ne sont pas ramenées par la fatigue de la marche. L'examen cystoscopique montre une vessie cicatrisée. En somme guérison apparente et succès très remarquable de la méthode. La micropolyadénite a été très heureusement atténuée; sous l'influence du sérum, elle sembla « fondre » suivant l'expression de la malade. L'état général est excellent avec reprise du poids.

(1) J. Teissier. XI Congrès français de médecine, Paris, octobre 1910.

Depuis, nous avons entrepris d'autres traitements analogues. Nous avons perdu d'urémie, après 5 injections de bactériolysine, une petite malade néphrectomisée trois ans auparavant et dont le rein restant s'était tuberculisé. Néanmoins, le sérum, impuissant à enrayer la bacillose, avait amené dans ce court laps de temps une diminution des troubles fonctionnels réno-vésicaux,

Nous venons d'instituer le traitement spécifique dans de nouveaux cas de tuberculose rénale uni- ou bilatérale. De date trop récente, on ne saurait tirer encore de conclusions éloignées fermes.

L'un de nos malades n'a retiré aucun bénéfice de deux mois de sérothérapie ; l'état général fléchissait plutôt. L'infection bacillaire a, chez ce sujet, âgé de trente-quatre ans et pourtant d'aspect robuste, édifié depuis quinze ans des foyers multiples : tuberculose pulmonaire du sommet droit actuellement éteinte, tuberculose pleurale, tuberculose génitale, épididymite tuberculeuse, prostatite bacillaire, enfin tuberculose rénale très vraisemblablement bilatérale.

Aussi avons-nous fait pratiquer chez lui une néphrectomie qui a montré un rein touché irrémédiablement par la tuberculose.

Le sujet sera soumis ultérieurement à la bactériolysine pour prévenir de nouveller localisations bacillaires.

Deux autres malades fournissent certains enseignements.

Nous avons vu 15 injections de 22 cc. de bactériolysine amener la cessation de douleurs très intenses, l'éclaircissement des urines, le retour des forces, de l'appétit, du poids (3 kilogs) chez une malade qui présente un rein droit tuberculeux et déplacé.

Au point de vue urinaire proprement dit, le microscope nous a appris qu'au lieu de 30 leucocytes rencontrés en moyenne par champ avant le sérum, il n'y en avait plus que 2. Par contre, l'action congestionnante de la bactériolysine sur les foyers bacillaires, suivant le mécanisme dont nous avons émis l'hypothèse, s'est traduite ici par l'apparition de petites hématuries microscopiques. Les globules rouges, au nombre de dix à douze par champ, ne teintaient pas l'urine à la simple inspection ; ces phénomènes locaux se sont produits sans le moindre retentissement fâcheux. Il est facile de concevoir combien, sous une telle influence thérapeutique, les lésions peuvent se transformer utilement, et de fait, après une nouvelle cure sérique de trois mois, les urologistes considèrent la malade comme cliniquement guérie.

Nous observons en ce moment une réaction fluxionnaire analogue passagère e légère, chez un homme atteint il y a

six ans de tuberculose pulmonaire et porteur aujourd'hui d'un foyer rénal. La symptomatologie est pour ainsi dire inexistante en dehors d'une polyurie trouble moyenne et de petites hématuries très espacées. Quatre injections de doses décroissantes de 1 cc. et demi et un demi-centimètre cube de bactériolysine ont amené après la derniere injection, pendant trois nuits consécutives, de faibles quantités de sang dans les urines, par ailleurs clarifiées mais sans réaction générale parallèle. Malgré une suspension de dix jours et l'adoption de la dose de un demi-centimètre cube, la continuation du traitement spécifique a dû être ajournée. Une nouvelle tentative faite pour reprendre le traitement sérique sous forme d'injections rectales de un demi à un centimètre cube de bactériolysine pratiquées tous les deux jours, n'a pu être continuée car le sujet présentait au sérum une sensibilité extrême se traduisant par de petites hématuries.

Un autre malade, néphrectomisé il y a trois ans et porteur d'une tuberculose rénale du rein restant et de cystite tuberculeuse, est actuellement en cours de traitement et supporte la bactériolysine d'une façon parfaite.

Bornons-nous à signaler en passant, sans en tirer aucune conclusion, le fait suivant. Chez un tuberculeux cavitaire, hectique, atteint de dégénérescence amyloïde du rein, l'albuminurie massive (10 grammes en moyenne) est tombée à 7 gr. 50 le jour même d'une injection de 6 cc. de sérum antituberculineux de S. Arloing. Elle a oscillé autour de ce taux et a même fléchi jusqu'à 5 grammes, en même temps que la température s'abaissait pendant trois semaines durant lesquelles on a administré le sérum. Nous n'avons pas eu l'occasion de renouveler une observation de ce genre, dans laquelle le pouvoir antitoxique du sérum paraît s'être manifesté à l'égard d'un des élément du complexus pathologique.

Voilà les arguments que nous apportons dans le débat actuellement pendant sur l'utilisation des médications spécifiques dans ls traitament de la tubercolosé rénale, dù moins dan cette forme dénommée par notre collègue et ami Léon Bernard, tuberculose infiltrée ulcéro-caséeuse du rein.

Avec beaucoup de talent, Léon Bernard (1) met en garde les médecins contre la méconnaissance de la règle de l'intervention hâtive au cas de tuberculose rénale unilatérale, règle établie à la suite des travaux et des discussions des urologistes, qui ont eu lieu depuis plus de quinze ans. S'appuyant sur la fréquence des longues rémissions si trompeuses dans l'évolution de la tuberculose rénale, il rattache à cette varia-

(1) Léon Bernard. *Presse médicale*, 8 juillet 1911.

bilité dans la marche de la maladie la plupart des observations où des auteurs, tels Mantoux, Castaigne (1), Lelongt ou nous-mêmes ont noté l'action favorable de la médication spécifique sur la bacillose rénale.

Pour notre part, nous n'ignorons pas les trèves prolongées et trompeuses de cette maladie, mais dans les cas où nous avons observé des modifications favorables, nous pensons n'avoir pas été victimes d'une illusion et en raison du moment de leur apparition, nous nous croyons autorisés à les relier directement à notre intervention serotherapique. Evidemment, le temps n'a pas encore éprouvé la solidité des résultats acquis, aussi ne parlons-nous pas de guérison réelle, mais affirmons-nous seulement l'efficacité de la sérothérapie bactériolytique dans les cas considérés. L'avenir dira ce qu'elle vaut en réalité, comme il nous a montré déjà que l'extirpation chirurgicale du rein malade, ne préservait pas à coup sûr et définitivement, à elle seule, de la localisation de la bacillose sur le rein restant. Dans une première série de 6 malades, n'en avons-nous pas eu deux qui ont présenté une localisation tuberculeuse sur le rein réputé sain au moment de la néphrectomie éxécutée moins de deux ans auparavant.

Nous sommes en droit de demander aux chirurgiens pourquoi ils s'en remettent au hasard quant au devenir de leurs néphrectomisés, et pourquoi ils ne s'efforcent pas de les prémunir contre une nouvelle localisation tuberculeuse qui les privent de leur rein unique, au moyen de la médication spécifique (tuberculine ou sérum). Il est d'ailleurs impossible de comprendre pourquoi les partisans de l' intervention chirurgicale hâtive, et avec eux Léon Bernard, sont d'avis que les médications spécifiques doivent être réservées aux cas où la chirurgie est interdite (tuberculoses bilatérale ou généralisées inopérables, récidives sur le rein congénère) s'ils dénient toute action utile à ces medications.

Nous estimons donc difficile de donner pour le moment, une formule générale relative aux *indications de la sérothérapie dans la tuberculose rénale.* Cependant, nous livrons à la critique les idées suivantes qui sont, on le verrà, trés éclectiques et que nous défendons presque journellement depuis bientôt trois ans dans notre enseignement de la clinique de l'Hôtel-Dieu de Lyon.

Les sérums antitoxiques ont une action insuffisante pour ce genre de médication et il faut avoir recours à des sérums antimicrobiens, en particulier à la bactériolysine de Maragliano.

(1) Castaigne. *Journal médical français*, 15 mai 1911.

On devra instituer d'urgence et poursuivre longuement le traitement sérique spécifique dans les cas de tuberculose bilatérale inopérable; nous avons entrepris, pour la prèmiére fois, le traitement spécifique dans une semblable circonstance clinique. On agira de même dans les récidives tuberculeuses sur le rein congénère après néphrectomie. Il faudra prémunir contre cette récidive le malade, en le soumettant dès après la néphrectomie à un traitement spécifique intensif et prolongé. S' il y a tuberculose bilatérale très avancée d'un côté et très légère de l'autre, avec bonnes épreuves fonctionnelles de perméabilité, on pourra faire l'ablation du rein le plus atteint et agir sur l'autre par le sérum.

On se bornera au traitement spécifique si on diagnostique une infection bilatérale très légère et débutante. Une forme unilatérale au début demandera l'essai loyal de la bactériolysinothérapie pendant trois à six mois au maximum; le résultat obtenu orientera le traitement ultérieur. Une tuberculose unilatérale confirmée relèvera aussitôt que possible de l'intervention chirurgicale, tout en commandant d'une façon simultanée le traitement sérothérapique préventif des localisations concomitantes ou ultérieures.

Enfin, on agira sur les ulcérations vésicales qui survivent à la néphrectomie par les mêmes moyens spécifiques (1),

Nous nous sommes étendus longuement sur la nouvelle conquête que constitue en sérothérapie la bactériolysine de 'éminent maître italien. A notre avis, la bactériolysine de Maragliano est pour le moment le sérum le plus efficace que l'ont ait jamais offert pour la cure de la tuberculose. Ses succès sont remarquables, son activité incontestable. Elle donne des résultats plus complets que la plupart des autres sérums, car elle agit énergiquement sur le bacille. Elle remanie, semble-t-il, les lésions qui évoluent rapidement vers la cicatrisation et souvent y parviennent.

Ce sérum est aussi d'une manipulation facile. Il est en général admirablement toléré, sans accidents sériques notables. Il importe néanmoins, nous le répétons, d'être prévenu de la possibilité des réactions qu' il peut engendrer et qui témoignent de sa profonde influence immunisatrice sur l'organisme.

---

(1) Ce rapport a été déposé entre les mains de M. le secrétaire général du Congrés, le professeur Ascoli, le 31 juillet 1911. Nous avons eu le plaisir de voir depuis cette date nos collègues MM. Castaigne et Gouraud arriver àu des conclusions presque analogues et montrer dans leur dernier livre sur les maladies des reins tous les services que pouvait rendre dans ces cas la médication specifique antituberculeuse.

E) *Sérum antituberculeux de Rappin (1910).*

Au cours de ses remarquables études sur la vaccination antitubérculeuse, notre distingué collègue, le professeur Rappin, de Nantes, a été amené à préparer sur le cheval un nouveau sérum à l'aide de bacilles modifiés dans leur pouvoir infectieux par des actions chimiques (fluorure de sodium), ou biologiques (diastases microbiennes), sans que leurs propriétés toxiques soient touchées (1).

De tels virus vaccins ont déjà fourni à l'auteur des succès dans la vaccination des bovidés. Ils permettent aussi d'obtenir des sérums extrêmement actifs au point de vue bactéricide, bactériolytique, antitoxique. Nous avons déjà parlé de la demonstration de ces propriétés. Ajoutons que, non seulement le sérum neutralise *in vitro* la tuberculine, mais que un quart de centimètre cube protège *in vivo* le cobaye qui reçoit, en un autre point du corps, 1 centimètre cube de tuberculine, dose plusieurs fois mortelle.

Le pouvoir bactéricide de ce sérum est tel qu'il a permis à M. Rappin de prêparer, en soumettant des bacilles virulents pendant un temps variable à l'action du sérum, des vaccins antituberculeux d'activités diverses.

M. Rappin a bien voulu mettre à notre disposition une certaine quantité de son sérum que nous avons appliqué sur quatre sujets. Les observations ne sont encore ni assez nombreuses ni assez longuement suivies, mais de ces premiers essais se sont dégagées les impressions suivantes.

Cliniquement, l'action sur le bacille paraît l'emporter sur l'action antitoxique, si l'on attribue à un mécanisme analogue à celui que nous avons proposé pour expliquer les réactions dues à la bactériolysine de Maragliano les réactions légères que provoque le sérum de Rappin chez certains malades. Il est en général très bien supporté, mais parfois il cause une brusque élévation de température avec phénomènes de congestion périlésionnelle et réaction générale (anorexie, céphalée, courbature) qu'on ne peut s'empêcher de comparer aux reactions que donne la tuberculine. Ces symptômes apparaissent de préférence chez les tuberculeux subfébriles avec lésions étendues, congestives et extensives, ce qui augmente encore la ressemblance avec la réaction accidentelle due à la tuberculine.

---

(1) Rappin. *Gazette médicale de Nantes,* depuis 1906; Académie de sciencies, 1909; XI Congrès français de médicine, Lyon, octobre 1910; XII Congrès de médecine, Lyon, octobre 1911; Académie des sciences, novembre 1911.

Quoi qu' il en soit de l'interprétation des faits, ce sérum semble doué d'une action énergique comparable, sinon supérieure à celle de la bactériolysine. Chez un premier malade atteint d'infiltration de tout le poumon gauche, d'une lésion fibro-caséeuse du sommet droit, de pleurésie sèche de la base gauche, d'ulcération tuberculeuse de la lèvre, avec dyspepsie, diarrhée, anorexie, tachycardie (126 pulsations), fièvre continue autour de 39°, un demi-centimètre cube de sérum a accentué les phénomènes généraux. Deux nouvelles injections semblables, faites 9 et 12 jours après la première, furent un peu mieux supportées, mais l'état s'aggravant, nous dûmes suspendre le sérum; trois semaines plus tard, le sujet succombait à des lésions très étendues.

Chez un autre malade (tuberculose fibro-caséeuse progressive subfébrile), un demi-centimètre cube provoqua en vingt-quatre heures une brusque réaction thermique à 39°,5 avec phénomène locaux et généraux absolument superposables à ce qui a lieu après une injection de tuberculine. Cette réaction s'affaça en vingt-quatre heures, et ne réapparut plus dans la suite malgré des injections progressivement croissantes de 3/4 de cc., 1 cc. 1/2. Les effets pulmonaires furent peu marqués, de même que les modifications thermiques; les forces et la nutrition générale furent stimulées heureusement, mais sans augmentation de poids.

Le deux autres cas de tuberculose pulmonaire fibreuse torpide sans température, dans lesquels nous avons tenté l'application du sérum de Rappin, prouvent sa parfaite tolérance chez des malades qu'on pourrait également soumettre à la tuberculinothérapie. Un homme de vingt-huit ans, porteur d'un sommet droit induré, avec adhérences du sommet gauche et pleurésie sèche des deux bases, sans bacilles dans les crachats, avec bon état général et température normale, a indiscutablement bénéficié de dix injections de sérum qui jamais ne provoqua le moindre trouble. Outre une sensible amélioration pulmonaire, le sujet a repris 3 kilog. 500 en troi semaines, la séro-réaction agglutinante positive s'est maintenue au taux fixe de 1/15e, la formule d'Arneth s'est modifiée comme il suit:

Avant le sérum : I, 28; II, 31; III, 36; IV, 4; V, 1 p. 100;
Après le sérum : I, 11; 26; 42; 19 2 p. 100.

Le sérum préparé par le professeur de Nantes est donc très actif. Il est susceptible de donner des phénomènes réactionnels chez certains sujets qui semblent surtout justiciables d'une médication moins énergique purement antitoxique. Par contre, il nous parait comme devant exercer une action modificatrice sur les lésions quand il sera bien supporté. On ne devra l'injecter au début qu'à des doses faibles de 1/4 ou 1/2 cc.

afin de tâter la sensibilité du sujet. Celui-ci, accoutumé au produit, supportera très bien par la suite 1 cc. qui doit être, sauf exception, la dose maxima utile.

Accidents de la sérotherapie antituberculeuse.

Anaphylaxie serique.

Les accidents de la sérothérapie antituberculeuse sont de plus en plus étudiés à mesure que dans la pratique se multiplient les applications journalières du sérum.

Nous ne pouvons doner à l'exposé de cette question toute l'ampleur necessaire. La place dont nous disposons nous y oblige: d'ailleurs aborder ce sujet dans ses détails fournirait matière à un long rapport.

Parmi les accidents dus au sérum antituberculeux, il faut distinguer : 1° les *petits accidents sériques ;* et 2° les *grands accidents anaphylactiques.*

1° Les premiers, sans gravité, rendent parfois l'application de la sérothérapie rebutante pour le malade et le médecin. Ils consistent en rougeurs, plaque indurée ou pseudophlegmoneuse, éruptions ortiées localisées au point inoculé ou plus ou moins généralisées, en prurit, en arthralgies, myalgies, céphalée, malaise, enfin poussées fébriles d'intensité variable. On peut observer simultanément de l'albuminurie passagère. Ces phénomènes apparaissent rarement à la prémière injection mais vers le 6e ou 9e jour, après deux à trois inoculations, et durent environ dix jours.

A des degrés divers, presque tous le sérums que nous avons utilisés amènent ces petits accidents à la suite d'inoculations sous-cutanées. En ce qui concerne la *fréquence de ces accidents*, nous avons vu la bactériolysine et le sérum de Rappin être les mieux tolérés, puis le sérum de S. Arloing. Le sérum de Marmorek vient ensuite avec un cortège notable d'indurations locales avec éruptions ortiées. Nous avons dû renoncer à employer sous la peau le sérum de Vallée à la dose de 10 a 20 cc., comme le veut son auteur, à cause des accidents très marqués qu'il amenait au point inoculé (plaque pseudo-phlegmoneuse très douloureuse avec fièvre, éruptions, etc.). Jamais cependant nous n'avons eu avec ce dernier sérum d'accidents sérieux comme ceux qu'il donna récemment à MM. Léon Bernard et Paraf, Fernand Bezançon (plaques purpuriques, érythèmes scarlatiniformes, arthralgies, myalgies) ou à MM. Pinard, Salin et Vanney (anaphylaxie aiguë).

Il faut reconnaître que les observations contradictoires sont la règle. Tel sérum est déclaré inoffensif par un auteur et donne en d'autres mains des accidents fréquents et pénibles. Ainsi, le sérum Vallée procure toute satisfaction à M. Rénon. M. Léon Bernard et nous-même devons l'abandonner. Nous avons constaté ces faits avec d'autres sérums. Ils nous paraissent s'expliquer par l'origine différente de la saignée d'ou provient le sérum ; un animal peut fournir un sérum irritant alors que celui donné par un autre sujet n'éveillera aucune réaction ; cela est connu et d'observation courante. La dose de sérum inoculée joue un certain rôle ; 5 e 10 cc. causent plus souvent des manifestations que 1 ou 2 cc. En tous cas, il est très rare que ces petits accidents sériques persistent et finissent par imposer l'obligation de renoncer à la sérothérapie.

2.° Nous ne décrirons pas le tableau si dramatique des *accidents anaphylactiques aigus*, qui éclatent quinze à vingt secondes après l'injection de sérum, quelquefois même alors que l'aiguille est encore en place.

Ce qu'on sait des conditions de développement de l'état anaphylactique permet de déclarer que n'importe quel sérum est susceptible, à un moment donné, d'engendrer ces accidents aigus. En effet, tous les sérums ont à leur actif de telles manifestations, et cela en dehors du traitement spécifique de la tuberculose.

Dans l'ensemble de sa pratique, l'un de nous, avec Dumarest (1), a observé trois cas d'anaphylaxie sérique aiguë; deux ont été produits par des sérums de cheval de Marmorck, un par un sérum de chèvre de S. Arloing.

Dans notre communication, nous rattachions le mécanisme de ces accidents à l'anaphylaxie ; notre interprétation fut adoptée par MM. Rénon et Küss, combattue énergiquement par MM. Guinard et L. Martin.

La tendance générale est d'admettre que le *terrain organique des tuberculeux*, particulièrement sensible à toute injection sous-cutanée, jouc un rôle important, mais que la plus grande part revient à l'*état anaphylactique* décrit par Ch. Richet et causé par la pénétration d'albumines étrangères dans l'économie du malade.

Cette imprégnation antérieure est réalisée par les premières injections du sérum incriminé. Récemment, on a accusé comme responsable de la précocité et de la fréquence de ces accidents, l'anaphylaxie consécutive à l'ingestion par le malade de viande crue de cheval, habitude alimentaire thérapeutique très répandue, on le sait, chez les tuberculeux (Rist. Vallée).

(1) Fernand Arloing et Dumarest, Société d'études scientifiques de la tuberculose, 11 mars 1909.

Cette hypothèse est trè séduisante au premier abord. Elle contient peut-être une part de vérité, mais elle ne paraît pas tenir compte de tous les faits dont quelques-uns lui sont irréductibles (anaphylaxie avec du sérum de chèvre, de génisse).

Si ces accidents ne sont pas liés à tel ou tel sérum, par contre, comme nous l'indiquions plus haut, l'état du malade traité paraît un facteur prédisposant important. Sur nos sujets, les accidents les plus sérieux se sont montrés chez les tuberculeux, porteurs de lésions profondes et étendues. M. L. Martin insiste beaucoup sur la sensibilité spéciale, considérable des tuberculeux, aux sérums, qui aboutit chez eux à la très grande fréquence des accidents sériques. Les sujets atteints de manifestations bronchiques intenses asthmatiformes y sont plus exposés que les autres.

Ce serait bien à un autre mécanisme, probablement à la sensibilité spéciale du tuberculeux vis-à-vis des sérums, qu'il faudrait rattacher la cause des accidents sériques aigus graves qui apparaissent lors de la première injection.

Ils constituent la grande exception mais on peut observer toutefois des cas analogues. On nous en a signalé quelques-uns.

Pour ne pas avoir entrainé la mort immédiate de nos trois malades, ces troubles ont au moins marqué le début d'une aggravation progressive relativement rapide des foyers pulmonaires.

On admet que ces accidents sont toujours consécutifs à l'injection du sérum sous la peau. L'*injection intra-veineuse* serait un procédé sûr, mais inutilisable ici pratiquement, à cause de la répétition des inoculations pour les éviter. Il en est de même de l'administration du sérum par la *voie rectale.* Ces moyens ne sont pas absolument efficaces; on a rapporté des accidents ànaphylactiques aigus après injection du sérum dans les veines. La voie rectale, moins active que les autres au point de vue thérapeutique, n'exclut pas non plus, d'une façon absolue, la possibilité de ces graves manifestations. Nous en avons rapporté un exemple rare et curieux. Mais c'est là une telle exception, que pratiquement les lavements de sérum, costituent le seul procédé capable d'obvier à ces redoutables surprises.

Quant aux petit accidents sériques, ils sont monnaie courante dans la sérothérapie antituberculeuse et génératement fugaces et de peu d'importance. Il est par contre presque impossible de les éviter sûrement. Le coefficient individuel joue là un rôle considerable.

On peut diminuer leur intensité en utilisant des *sérums vieillis* à la glacière pendant plusieurs mois, ou *chauffés* quatre jours consécutifs à 56° durant une heure, soit encore en administrant en cachet pendant un certain temps du *citrate ou du lactate*

de calcium, à la dose de un gramme par jour. Ces sels paraissent plus efficaces que le chlorure de calcium; en tout cas, ils sont mieux tolérés par le malade dont le rein peut être plus ou moins lésé. L'un de nous l'a observé sur les sujets atteints d'insuffisance rénale soumis à la sérothérapie antitoxique qu'il a préconisée au moyen du sérum pe la veine rénale de la chèvre.

Nous avons retiré également de sérieux avantages de l'emploi du *procédé d'Ishigami* qui consiste à diluer le sérum avec une solution de 2 à 3 p. 100 de NaCl (soit 1/3 de cc. d'une solution saturée de NaCl à 10 grammes sur 30 grammes d'eau pour 10 cc. dé sérum), puis à le chauffer une demi-heure à 50°.

Enfin, on se trouvera bien de donner *tout les 11 jours,* au sujent en traitement, *un lavement de 10 à 15 cc. de sérum* de cheval (sérum normal, ou si cela est plus commode, sérum antidiphtérique). On atténuera ainsi les accidents anaphylactiques locaux et généraux qui réesultent decet état particulier d'hypersensibilité qui se développe après une incubation d'environ douze jours.

Arrivés au terme de ce rapport, dans lequel nous avons tenté de réunir en un faisceau solide les arguments expérimentaux et cliniques qui militent en faveur de la sérothérapie antituberculeuse, nous nous déclarons fermement partisans de son emploi. Cette méthode repose sur des bases scientifiques solides. L'imperfection de ses résultats actuels tient aux difficulté considérables, telles qu'on ne les rencontre nulle part ailleurs, qui se dressent devant son emploi clinique.

Malgré tout, les serums antitoxiques, la bactériolysine fournissent des succès importants dans les diverses localisations de de la tuberculose.

Aussi, en présence des espérances très légitimes qu'on est en droit de concevoir, notre but doit-il être de chercher à perfectionner sans relâche une méthode qui permet seule avec la tuberculine de stimuler d'une façon spécifique les reactions de défense du malade et de neutraliser dans son organisme les poisons bacillaires. Aux sérums purement antitoxiques, ne voit-on pas aujourd'hui s'ajouter des sérums qui eumulent avec cette propriété le pouvoir de détruire le bacille de Koch. Quelle decouverte ne peut-on pas légitimement escompter!

Apprenons aussi à mieux discerner les conditions cliniques qui doivent fixer notre choix quant à la nature et au mode d'emploi du sérum à utiliser.

Ce serait à nos yeux une faute, que de laisser régner autour de la sérothérapie antituberculeuse le scepticisme ou l'indiffé-

rence. Ceuz qui combattent pour ces idées ont la satisfaction de conquérir peu à peu la confiance de leurs pairs et de voir des conversions s'opérer.

L'Italie peut enregistrer avec fierté les progrès accomplis dans cette voie. Elle y a spécialement contribué par les travaux fondamentaux de ses savants et particulièrement par ceux d'un de ses plus éminents cliniciens auquel il est juste de rendre le tribut d'hommage et de gratitude qui lui revient.

TABLE